# CLIMACTERIUL NORMAL ȘI PATOLOGIC

NICOLAE RÎCĂ

SCRISUL ROMÂNESC

NICOLAE RÎCĂ
Doctor în științe medicale.

# CLIMACTERIUL NORMAL ȘI PATOLOGIC

SCRISUL ROMÂNESC, CRAIOVA, 1987

Scanned with OKEN Scanner

# PREFAȚĂ

*Climacteriul (menopauza) reprezintă o etapă de viață a femeii în care se produc o serie de modificări cu implicații în starea ei de sănătate, în viața ei de familie și societate.*

*Avînd în vedere că numărul femeilor în vîrstă de peste 50 de ani a crescut progresiv (prin creșterea mediei de viață) și că etapa climacterică se întinde pînă la 15 ani, nevoia unei lucrări care să cuprindă în ea majoritatea aspectelor (fiziologice, clinice, sociale) era necesară.*

*Cartea este alcătuită din 14 capitole. În primele capitole este prezentată fiziologia aparatului genital feminin cu particularitățile din perioada climacterică, determinismul menopauzei, modificări endocrine și metabolice ale organismului în această perioadă.*

*Autorul a făcut o sinteză clară din multitudinea de date existente în literatură, adunînd multe din cunoștințele din diversele domenii ale medicinii. În următoarele capitole, medicul ginecolog, medicul specialist de orice specialitate, medicul de medicină generală găsesc expus un material valoros teoretic și practic privitor la această etapă biologică, de la profilaxie și diagnostic, la tratamentul curativ.*

*Bogăția materialului și interpretarea acestuia prin prisma experienței personale măresc valoarea lucrării, unele capitole fiind accesibile și celor din afara medicinii.*

*Textul este ilustrat cu o bogată și valoroasă iconografie. Bibliografia, plasată la sfîrșitul fiecărui capitol, ușurează munca de documentare a cititorului.*

*Este de remarcat tehnoredactarea îngrijită, caracterul meticulos, ordinea expunerii datelor din literatură sau obținute în urma cercetărilor proprii. În capitolul în care este redat tratamentul profilactic și curativ al menopauzei, autorul face legături logice între noțiuni din diverse specialități, reușind să susțină fiecare măsură terapeutică, atît din punct de vedere fiziopatologic, cît și al eficienței.*

*Din capitolul în care se discută relația dintre estrogeni și bolile cardiovasculare, cancerul de endometru, afecțiunile osoase, se desprind no-*



Scanned with OKEN Scanner

*țiuni care sînt mai puțin cunoscute, autorul făcînd o punere la punct în acest sens, foarte necesară actualmente cînd tratamentul hormonal pune numeroase probleme controversate.*

*Cu toate dificultățile de abordare multidisciplinară, s-a reușit ca lucrarea să fie unitară și de mare utilitate practică.*

*Accentul pus pe aspectele de profilaxie înscrie lucrarea în concepțiile actuale ale medicinii preventive.*

*Climacteriul la bărbat (andropauza) se instalează tardiv, cu patologie minimă.*

Prof. dr. TRAIAN REBEDEA
șeful clinicii de Obstetrică-Ginecologie
a Spitalului municipal București

Scanned with OKEN Scanner

# INTRODUCERE

Această lucrare tratează aspectele fiziologice și fiziopatologice ale vîrstei climacterice a femeii.

Menopauza face parte din evoluția normală a vieții unei femei. Ea se instalează în jurul vîrstei de 50 de ani și presupune un efort de adaptare a organismului la schimbările funcționale și organice care apar.

Transformările întîlnite în perioada menopauzei trebuie cunoscute profilactic de femeia însăși pentru că, în acest fel, ea reușește să parcurgă această etapă fără patologie.

Cunoașterea de către studenți, medici și întreaga populație de femei a perturbărilor ce pot surveni în perioada climacterică face posibil un diagnostic și tratament precoce, limitînd ireversibilul ce se poate instala prea de timpuriu.

Prin proporția pe care o dețin femeile (aflate în perioada climacterică) în structura populației, particularitățile de morbiditate ale acestei etape impun o orientare profilactică, curativă specifică, influențează politica demografică, programele de ocrotire socială, programele sanitare, viața socio-economică a unei țări. Medicina trebuie să abordeze perioada aceasta de profunde transformări (plină de temeri și anxietate, singurătate și înstrăinare), atît științific, dar și uman și social, altfel ea devenind birocratică și depersonalizată. Sigur că numeroase și pasionate discuții au generat problema prevenirii perioadei climacterice sau a amînării ei cît mai tîrziu. Speranțele că medicamentele și alte mijloace ar putea readuce anii maturității sexuale și ai reproducerii s-au dovedit, rînd pe rînd, irealizabile.

După părerea autorului, se poate însă acționa în scopul de a face capabil organismul pentru o mai bună adaptare, trecînd prin climacteriu fără o patologie care să necesite intervenția medicinii curative. Măsurile preventive și medicina profilactică au o mare importanță în acest domeniu. Cu toată intervenția medicinii curative, femeile trecute de 45 ani, și chiar mai tinere, trebuie să fie convinse de faptul că, într-o mare măsură, evoluția propriului lor organism depinde de ele însăși. Mișcarea, alimentația rațională, un regim ordonat de muncă și de viață, acceptarea psihică a menopauzei ca o perioadă normală înscrisă în evoluția vieții se impun în acest sens. Ceea ce preocupă oamenii de știință este posibilitatea ca această perioadă să fie o perioadă activă în viața femeii. Capacitatea ei de muncă să fie bine păstrată, să dispună de o bună stare fizică și psihică și să nu o preocupe grijile privind pierderea treptată a feminității.

Perioada climacterică este considerată o etapă de tranziție către bătrînețe. Se pune însă întrebarea care sînt limitele cronologice ale bătrîneții.



Scanned with OKEN Scanner

Științific vorbind, procesul îmbătrînirii începe din viața intrauterină, întîlnindu-se atunci la multe celule. Mulți autori sînt de părere că de la 50 de ani începe să predomine perioada de involuție față de cea de evoluție, iar V. Hugo consideră vîrsta de 50 de ani „tinerețea bătrîneții". În ultimul timp, dată fiind creșterea duratei de viață, pragul celei de-a treia vîrste, (așa a numit-o profesorul francez Huet, „ci nu bătrînește") începe după 65 de ani.

Trebuie amintit că fiecare ființă umană dispune în structurile sale de un „ceasornic biologic" propriu. Toți alergăm biologic, dar fiecare în ritmul care îl caracterizează, astfel că biologic vorbind nu toți oamenii îmbătrînesc la fel, nu toate femeile trec prin climacteriu la fel. Există însă o specificitate individuală înscrisă în legile generale ale evoluției. Omul, ființă complexă multidimensională (biologic, psihologic, social, cultural) are mai multe „vîrste" (R. Duda).

Noțiunile din diversele domenii (fiziologie, endocrinologie, clinică medicală, ginecologie, chirurgie, farmacologie, psihiatrie, sexologie, geriatrie, sociologie etc.) sînt integrate unitar și, în primul rînd, legate de practica medicală. Bogăția materialului adunat din literatura medicală din țară și din străinătate și interpretarea acestuia prin prisma experienței personale dă cărții o factură modernă cu adresabilitate mare la studenți, la medici de toate specialitățile.

Cartea nu epuizează problema, dar în afară de rolul ei instructiv, de îndreptar în practica cotidiană, de informare pentru publicul larg, va deschide pentru cei interesați căi noi de cercetare științifică și de cunoaștere mai adecvată a fiziologiei femeii în menopauză.

Deși lucrarea se referă la întreaga perioadă climacterică a femeii, iar menopauza este doar o secvență a acestei perioade, am numit cartea *Climacteriul normal și patologic* considerînd că, în felul acesta, ea va avea o accesibilitate mai largă și la marele public și pentru că ea tratează unele aspecte majore ale climacteriului masculin.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 1

# CLIMACTERIUL (MENOPAUZA) — DEFINIȚIE. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, DEMOGRAFICE, SOCIALE

Climacteriul (menopauza) reprezintă o perioadă de tranziție între etapa de activitate genitală și cea de liniște genitală a femeii, o perioadă între maturitatea genitală și diminuarea funcțiilor normale ale ovarelor, o perioadă de adaptare a organismului la o situație nouă, neurohormonal-metabolică de „tranziție" către perioada vîrstnică.

Durata perioadei climacterice este în jur de 15 ani, se întinde între 45 și 60 de ani. Ținînd seama de momentele nodale ale vieții omului marcate prin însemnate modificări morfofiziologice, dar și psihosociale, considerăm potrivită următoarea periodizare a vieții umane la femei :

1) Copilăria, perioadă în care organismul crește și se dezvoltă, perioadă formată, la rîndul, ei din trei etape :

— Prima, copilărie, între 0—3 ani ;

— A doua copilărie (perioada preșcolară), între 3—6 ani ;

— A treia copilărie (perioada școlară), între 6—10 ani ;

2) Pubertatea — perioadă de mari prefaceri ale organismului, poate debuta în jurul vîrstei de 10 ani ;

3) Adolescența — ce se întinde pe o perioadă lungă de 6—8 ani, pînă la încheierea procesului de creștere, la 20—22 ani ;

4) Perioada adultă (vîrsta medie) de maturitate sexuală și a reproducerii, între 22—45 ani ;

5) Perioada climacterică, între 45—60 ani ;

6) Perioada vîrstnică, între 60—75 ani ;

7) Bătrînețe propriu-zisă, peste 75 de ani.

Factori multipli de mediu intern și extern determină fluctuații mari ale începuturilor acestor perioade.

Perioada climacterică se caracterizează printr-un nou echilibru hormonal, metabolic, a cărui consecință este apariția de modificări funcționale și structurale la nivelul organelor genitale, la care se adaugă tulburări cu caracter general, care pot schimba progresiv aspectul somatic al femeii. Este, de fapt, o adaptare a tuturor structurilor la o nouă homeostazie neuroendocrină-metabolică.

Deoarece simptomul caracteristic acestei perioade este identificat în literatură cu noțiunea de menopauză, care — etimologic — înseamnă oprirea menstruației (menopauza = oprirea menstruației), reprezintă pentru climacteriu ceea ce menarha reprezintă pentru pubertate.

Cuvîntul menopauză provine din limba greacă : menos = lună ; pauzis = oprire.

Acestei perioade de mare răscruce biologică, psihică și socială pentru femei i s-a dat denumirea de climacteriu, pentru a exprima cît mai plastic coborîrea pe scara vieții (climactir = treapta scării ; climax = scară) sau poate desfășurarea în trepte a acestei etape de aproximativ 15 ani. Termenul de menopauză va continua însă să fie folosit mult timp, deoarece el exprimă cel mai major simptom al climacteriului, oprirea menstruației.

Statistic, în țara noastră vîrsta medie de oprire a menstruației este de 50 de ani, dar dotarea genetică, paritatea, aspectele socio-economice ale mediului ambiant se citează ca factori importanți în determinarea vîrstei menopauzei.

Vîrsta medie de apariție a menopauzei nu s-a schimbat în țara noastră din secolul VI, în timp ce vîrsta de apariție a menstruației la pubertate a scăzut constant. De ce a rămas această vîrstă oarecum fixă ? Este foarte greu de înțeles, deși sînt autori care încearcă să demonstreze că instalarea fixă a menopauzei, prin selecție naturală, a fost un avantaj sporit pentru populațiile în care capacitatea de reproducere a femeilor înceta înainte ca proporția urmașilor cu deficite cromozomiale (frecvente la vîrstă înaintată) să crească apreciabil [19]. Menopauza nu trebuie confundată cu bătrînețea. Nimic nu îndreptățește pe femeie să vadă în menopauză sfîrșitul vieții sexuale și al vieții afective, sfîrșitul promovării ei, dar trebuie să accepte dispariția ciclului menstrual și liniștea genitală și sexuală [26].

Definiția și nomenclatura adoptate de F.I.G.O. și de O.M.S. sînt următoarele :

— Climacteriul reprezintă la femeie perioada tranzitorie dintre etapa de fecunditate și cea de instalare a senescenței, care corespunde de fapt declinului funcțiilor ovariene. Se situează între 45—60 de ani.

— Menopauza definește scurta perioadă a ultimelor sîngerări menstruale controlate încă de ovar, respectiv etapa dintre faza procreativă și cea nereproductivă, care survine în prima treime a etapei climacteriului și pe care o împarte în alte două stadii inegale (a și b) :

a) *premenopauza* (după OMS) : se caracterizează prin reducerea treptată a funcției ovulatorii și a producerii de progesteron, generînd în consecință neregularități ale ciclului menstrual, care durează 4—5 ani.

b) *postmenopauza* (al cărui debut se situează după un an de amenoree) : Se individualizează prin diminuarea, pînă la dispariție, a funcției ovariene. Instalarea ei corespunde lipsei de răspuns ovarian la incitațiile hipofizare, cu timpul dispar ultimele ovocite și se atrofiază ovarul. Este considerată ca fiind definitiv instalată după un an de amenoree spontană, timp în care se produce și pierderea completă a funcției de reproducere [35].

În relație cu factorii de influență citați anterior (alimentație, rasă, zonă geografică, stare de sănătate, paritate etc.), vîrsta de apariție a menopauzei este diferită în diverse state ale lumii.

Frommer, pe un studiu retrospectiv făcut în 1961, în Anglia, dă vîrsta medie a menopauzei de 49 ani. Treloar, în 1967, în U.S.A., citează vîrsta medie a menopauzei a fi 49,8 ani, iar la rasa neagră 49,3 ani [1].

În R.F. Germania, Hofmann (în 1972) arată vîrsta medie ca fiind 49,6 ani ; Hauser, în Finlanda, 1961 (49,8 ani și în Elveția, 1961 (49,8 ani) ; studii făcute în Israel, în 1963 (49,5 ani) [10] ; în Noua Zeelandă, 1967, Burch dă 50,7 ani ; în Africa de Sud, Frere dă 50,4 ani, iar la rasa neagră 48,1 ani ; în Noua Guinee se citează vîrsta medie de apariție a menopauzei a fi 47,3 ani.

Media de vîrstă în societatea industrializată este de 50 de ani și scade în țările mai puțin industrializate.

Studii în Noua Guinee [17] făcute de L.A. Malcolm arată că femeile rău nutrite au prezentat o medie a vîrstei menopauzei de 43,6 ani (talia lor a fost în jur de 144,6 cm și greutatea de 40,2 kg). În aceeași țară, femeile mai rațional alimentate au avut media de apariție a menopauzei de 47,3 ani (înălțimea în jur de 153,8 cm și greutatea de 51,1 kg) [3 ; 4 ; 5 ; 6 ; 30].

Se desprinde clar, de aici, influența factorului nutrițional în apariția menopauzei. Cu toate variațiile individuale, studii statistice făcute și în alte țări susțin că vîrsta medie de apariție a menopauzei se menține în jur de 50 de ani din anul 1857 [17]. Mai recent, există totuși afirmații (M.C. Kynlay, 1973) că menopauza apare mai tardiv în ultima decadă [15].

Menopauza apare mai frecvent primăvara și toamna, mai devreme în clima tropicală, la rasa neagră și la femeile cu munci grele sau alimentația carențată. Pare a fi mai precoce la nulipare [25] și femeile cu boli organice (cardiopatii, boli renale, boli de nutriție, fibrom uterin, carcinom uterin, boli de sîn) [2].

Apare mai tîrziu la femeile ce locuiesc la altitudine joasă și în zonele rurale. Apare mai precoce la fumătoare și la obeze. În ceea ce privește interrelația cu vîrsta instalării menarhei, nu există un consens unanim.

După unii autori, instalarea tîrzie a menarhei este asociată cu scurtarea perioadei de reproducere și instalarea mai precoce a menopauzei. Alți autori neagă această afirmație [21].

Referitor la utilizarea contraceptivelor orale, se admite că supresia ovulației indusă terapeutic temporizează instalarea menopauzei.

Femeile sînt singurele care au menopauză. La celelalte primate activitatea ovariană continuă pînă la moarte. Menopauza poate fi fiziologică (naturală), ca o etapă a evoluției cu vîrsta femeii, sau este artificială cînd anumite situații obligă femeia, la o vîrstă timpurie, pentru castrare chirurgicală sau radiologică. Tot astfel menopauza poate fi precoce sau tardivă, în relație cu vîrsta medie de 50 de ani. Perioada climacterică corespunde, de fapt, unei scăderi progresive a funcției ovariene, urmată de dispariția pontei ovulatorii și a foliculilor secretori.

Declinul funcției ovariene este gradat, ciclurile menstruale se modifică involutiv în frecvență, calitate, cantitate, apoi dispar.

Dispariția bruscă a menstruației, fără a fi avertizată prin modificări ale ciclurilor menstruale, este foarte rară. Datorită acestui declin gradat, de obicei constant, perioada climacterică a fost împărțită în trei etape succesive.



Scanned with OKEN Scanner

Prima etapă, numită premenopauza, se întinde între vîrsta de 45 și 50 de ani ;

Etapa următoare, numită menopauza propriu-zisă, care de fapt înseamnă încetarea menstruației, este un fenomen consemnat în jurul vîrstei de 50 ani ;

Postmenopauza, ca ultimă etapă, cuprinde în medie o perioadă de 10 ani după oprirea menstruației.

Fiecare din aceste perioade au caracteristic contextul lor metabolic, endocrin, clinic. Menopauza este considerată azi ca o boală hormonală cu răspuns pozitiv la tratamentul hormonal. Studiul menopauzei cunoaște azi un interes deosebit pe plan social. Prelungirea duratei medii de viață duce la considerarea menopauzei ca o problemă socială [20]. Femeia este plasată cel puțin 25 de ani într-o perioadă de insuficiență hormonală cu implicații individuale și sociale. Statisticile arată că, în medie, doar 7% din femeile din mediul urban și 20—30% din mediul rural nu se plîng de tulburări în perioada climacterică, tulburări ce influențează comportamentul lor în familie și societate.

Femeile prezintă însă un grad mare de individualitate privind aceste tulburări și, de aici, greu de definit dacă menopauza este o stare fiziologică sau cu un grad de patologie.

Se constată în lume o creștere a numărului femeilor la menopauză. În S.U.A. numărul femeilor de peste 50 de ani a ajuns la aproximativ 30 de milioane (E. R. Carrigton, 1980). În România populația de 60 de ani, și peste, a ajuns în 1980 la 13,3%, față de 6,9% în 1930 (Réne Duda). Acest proces demografic creează probleme noi de ordin social și medical. Apar probleme noi de patologie, tratament, cresc solicitările asistenței medicale, se diversifică gama măsurilor preventive etc.

Proiectele demografice ale anului 2000 arată că numărul populației va fi în strînsă relație cu fertilitatea, natalitatea și mortalitatea actuală.

Climacteriul este pus în legătură cu procesul de așa-zisa îmbătrînire a centrilor hipotalamici ce reglează troficitatea și receptivitatea ovarelor. Femeile castrate în tinerețe prezintă în jurul vîrstei de 45 de ani un sindrom clinic asemănător instalării menopauzei, ceea ce sugerează implicarea etajelor superioare nervoase în instalarea menopauzei și nu numai a scăderii cu vîrsta a receptivității ovarelor.

Fenomenul principal al climacteriului este scăderea funcțiilor ovariene [14 ; 15]. Ovarele își pierd cu vîrsta receptivitatea la incitațiile hipotalamo-hipofizare, dar, în același timp, hipotalamusul și hipofiza își micșorează mult activitatea. Cînd hipotalamusul-hipofiza își încetează funcția implicată în ciclul menstrual, concomitent cu ovarele, menstruația dispare brusc și tulburările sînt minime. La fel se întîmplă și cînd sistemul de reglare hipotalamo-hipofiză devine mai devreme insuficient decît ovarele. Situația ia un caracter mai patologic cînd ovarele își pierd receptivitatea, dar funcționalitatea axei hipotalamo-hipofizare este relativ bună. Lipsită de reglările ovariene, axa hipotalamo-hipofizară intră într-o hipertonie cu repercusiuni pe celelalte sisteme și glande endocrine.

Determinismul menopauzei este legat de diminuarea funcțiilor gonadice, iar această diminuare este înscrisă în legile evoluției vieții femeii, în codul ei genetic și trebuie să se producă la această vîrstă (în jur de



Scanned with OKEN Scanner

45—50 de ani). Dacă admitem teoria „ceasului biologic“ [19], trebuie să admitem faptul că în organism există un sistem de periodizare care să poată să „deschidă“ sau să „închidă“ diferite seturi de gene în concordanță cu faza ciclului de viață în care se găsește organismul. Acesta ar putea codifica activitatea mecanismelor de autodistrugere, sau ar putea dezactiva genele care codifică menținerea funcțiilor importante ale organismului.

Acest ceas cuprinde sigur în mecanismul său sistemul limbic, hipotalamusul, hipofiza, sistemul peptidergic (releasing hormone) și sistemul aminergic respectiv, aminele biogene ca neurotransmițători în hipotalamus. Scăderea activității sistemului dopaminergic cu vîrsta este un fenomen cunoscut mai ales la animale. Adăugarea de L-Dopa sau Hydergin în alimentația șobolancelor bătrîne le prelungește viața și le reinstalează ciclul vaginal. În acest context, se mai afirmă că fiecare celulă cuprinde în aparatul ei genetic un program propriu privind dezvoltarea și autodistrugerea după un anumit timp. În același timp, o altă ipoteză arată că celulele îmbătrînesc și mor datorită altor cauze și nu programului intern de distrugere a lor. Adepții teoriei susțin că de-a lungul vieții în moleculele celulelor se acumulează „erori“ de informație care dau naștere în continuare la alte și alte erori.

Teoria filosofică precum că moartea este o proprietate inerentă și esențială a vieții, a fost susținută și de Hayflik, în 1961, care a arătat că atunci cînd fibroblaștii de embrion uman normal creșteau în condiții favorabile, moartea era inevitabilă după aproximativ 50 de „dublări“ ale populației și că moartea celulelor cultivate era o proprietate inerentă a celulelor. Nu este însă posibil să cunoaștem cu precizie ce ar fi devenit, ce s-ar fi întîmplat cu acești fibroblaști dacă ar fi rămas în condițiile normale ale organismului.

Vladimir Fralkis, de la Institutul de gerontologie din Kiev, consideră că durata vieții este condiționată de ritmul și gradul de dereglare a metabolismului și funcțiilor organismului, dar și de vitalitatea mecanismelor de adaptare.

Cercetătorul român M. Zavergiu-Theodoru afirmă că îmbătrînirea organismului se datorește și acțiunii în timp a unor factori nocivi ; alimentația nerațională, insuficienta oxigenare a țesuturilor, starea psihică.

Leslie J. Orgel, din San Diego, consideră că există o legătură cauzală între deteriorarea proteinelor și procesul de îmbătrînire. Biologul american a ajuns la această concluzie studiind erorile care apar cu timpul în sinteza moleculelor care au loc în celule.

Proteinele defectuoase declanșează acțiunea agresivă a unor anticorpi specifici odată cu înaintarea în vîrstă.

Procesul acesta autoimun ar constitui cauza accelerării mecanismului îmbătrînirii.

Burnet susține teoria epuizării sistemului imun, ce ar juca un rol important în procesul de îmbătrînire. Burnet a emis ipoteza că o mutație somatică în imunocite cuplată cu o supraveghere diminuată a celulelor timodependente duce la dezvoltarea unor clone autoimune distrugătoare și, în final, la epuizarea organismului.



Scanned with OKEN Scanner

Jonhn Haller, directorul lui New England Institute for Medical Research, pleacă de la ideea că ADN, principalul constituient chimic al genelor care depozitează caracterele ereditare ale celulelor, se deteriorează în mod continuu. Cercetătorul propune să se recolteze la o vîrstă tînără ADN-ARN și peste ani, cînd apar primele modificări degenerative, să i se reinjecteze subiectului propriii săi acizi nucleici, care și-au păstrat tinerețea prin conservare la frig.

În felul acesta programul ADN-ARN deteriorat ar fi înlocuit cu un program tot atît de normal ca la începutul vieții.

Sigur că teoria este atrăgătoare doar prin extensie experimentală, dar este fondată tot pe o arie genetică.

Medicul american Joseph Still afirmă că cele 30 trilioane de celule ce alcătuiesc organele vitale ale omului sînt potențial nemuritoare deoarece ele se înmulțesc prin diviziune și înlocuiesc permanent celulele vechi uzate cu altele noi [22].

Această teorie, numită *teoria cibernetică,* susține în continuare că vîrsta biologică este, în primul rînd, rezultatul dereglării sistemului de canalizare și coordonare a informațiilor primite și a comenzilor sistemului nervos central, ce se dereglează cu vîrsta.

O altă teorie susține că în procesul de îmbătrînire se constată acumularea unor deșeuri în celule sau în jurul lor (lipofuscină), cu efect de dereglare a funcționării normale a celulei.

Teoria radicalilor liberi susține că la vîrstele mai înaintate se acumulează în celule particule (radicali) nocive ce sînt capabile să modifice cursul unor reacții chimice normale. Aceste particule influențează în primul rînd aparatul genetic celular.

Alte teorii susțin modificarea membranei lizozomilor (organite celulare pline de enzime, implicate în metabolismul celulei) făcîndu-le permeabile și astfel, conținutul lizozomilor vine în contact cu ceilalți componenți ai celulei, pe care îi degradează.

O altă teorie susține modificarea importantă a colagenului cu vîrsta.

Edgar S. Chotcart, de la Universitatea din Boston, crede că amiloidul reprezintă adevărata proteină a îmbătrînirii.

Constantin Bălăceanu, de la Institutul național de geriatrie București, a avut ideea abordării matematice a procesului de îmbătrînire.

Nici una din aceste teorii nu pot explica decît parțial procesul involutiv al organismului la vîrstele înaintate. Ceea ce este însă clar, cum afirmă și Burnet, involuția organismului cu vîrsta, deci și menopauza, este programată genetic ca rezultat al unui proces de evoluție. Programul este mediat în principal de un ceas biologic interior, a cărui expresie cea mai directă este limita Hayflik. Organele vor diferi mult în epuizarea cotei de celule programate în timp. Printre primele organe care își epuizează această cotă se află ovarul [29 ; 22].

Care este însă primul motiv al epuizării funcționale a aparatului reproducător al femeii nu se poate spune cu precizie : fie ovarul prin epuizarea foliculilor programați genetic pentru o evoluție ciclică lunară ; hipotalamusul anterior prin sistemul peptidergic (releasing hormone) sau aminergic (neurotransmițătorii) etc.



Scanned with OKEN Scanner

Declinul acesta care este pe mai multe planuri (hipotalamo-hipofiză-ovare) și care este înscris în codul genetic al individului realizează cele trei etape ale climacteriului (premenopauza, menopauza, postmenopauza) la o vîrstă relativ fixă pentru individ, dacă alte accidente, boli nu tulbură cursul evoluției.

Indiferent care dintre structurile implicate în secrețiile hormonale gonadice îmbătrînesc primele, deficiența hormonală ce este constantă în perioada climacterică face să afirmăm că determinismul menopauzei este hormonal [34]. Climacteriul la bărbat (andropauza) se instalează tardiv, cu patologie minimă.

## BIBLIOGRAFIE


1. Amundsen, D. W.; Diers, C. J. (1973): The age of menopause in mediaeval Europe. Human Biology, 45, 4.
2. Awon, M. P. (1957): Association between climacteric haemorrhage, carcinoma of the body of the uterus and diabetes mellitus. J. Obstet. Gynaecol. Brit. Emp. 64, 50.
3. Benjamin, F. (1960): The age of the menarche and of the menopause in white South African women and certain factors influencing these times. S. Afr. med. J., 34, 316.
4. Burch, P. R. J.; Gunz, F. W. (1967): The distribution of menopausal age in New Zeeland. An exploratory study. N. Z. Med. J., 66, 6.
5. Bishop, M. W. (1970): Ageing and reproduction in the male. J. Reprod. Fertil, Suppl, 12, 65.
6. Clark, A. N. G. (1973): Sex and long-term care. Publ. Hlth. Lond., 88, 11.
7. Frommer, D. J. (1964): Changing age of menopause. Br. Med. J., 11, 349.
8. Finney D. J. (1952): Probit Analysis. Second Edition. (London: Cambridge University).
9. Frere, G. (1971): Mean age at menopause and menarche in South Africa. S. Afr. J. med. Sci., 36, 21.
10. Hauser, G. A.; Remen, U.; Valaer, M.; Erb, H.; Müller, T.; Oribi, J. (1963): Menarche and menopause in Israel. Gynaecologia, 155, 39.
11. Hofmann, D.; Soergel, T. (1972): Sudies on the age of menarche and the age of menopause. Geburtshilfe Fraunheilkd, 32, 969.
12. Gray Rh. The Menopauze. *Epidemiological and demographic considerations. The menopauze.* Edited by R. I. Beard. Great Britain.
13. Jaszmann, L.; Vanlith, N. D.; Zaat, J. C. A. (1969): The age at menopause in the Netherlands. Int. J. Fert., 14, 106.
14. Jones, E. C. (1970): The ageing ovary and its influence on reproductive capacity. J. Reprod. Fertil., 12 (suppl.), 17.
15. McKinlay, S. M.; MacKinlay, J. B. (1973): Selected studies of the menopause, J. Biosoc. Sci., 5, 533.
16. Masters, W. H.; Johnson, V. E. (1966): *Human Sexual Response.* Ed. M.T.P. (London: Churchill).
17. Malcolm, L. A. (1970): Growth and development in New Guinea-a study of the Bundi people of the Madang District. Institute of Human Biology, Papua-New Guinea, Monograph series, 1, 51.




Scanned with OKEN Scanner

18. Mediral Women's Federation. (1933) : An investigation of the menopause in one thousand women. Lancet. 1, 106.
19. Proca, E. : *Patologie. Chirurgie*, vol. VII. Ed. Medicală, București, 1983.
20. Popescu, G. : *Medicina și colectivitățile umane*. Ed. Medicală, București, 1981.
21. Post, J. B. (1971) : Ages at menarche and menopause : some mediaeval authorities. Popul. Stud., 25, 83.
22. René, D. : *Gerontologie medico-socială*. Ed. Junimea, Iași, 1983.
23. Scragg, R. F. R. (1973) : Menopause and reproductive span in rural Niugini. Presented at the Annual Symposium of the Papua New Guinea Medical Society, Port Moresby, p. 126. The median estimates were calculated on augmented data by Dr. J. C. Barret (Personal communication).
24. Soberon, J. ; Calderon, J. J. ; Goldzieher, J. W. (1966) : Relation of parity to age at menopause. Amer. J. Obstet. Gynecol., 96, 96.
25. MacMahon, B. ; Worcester, J. (1966) : Age at Menopause : United States 1960—62. U. S. Vital and Health Statistics. Series II. No. 19.
26. Smith, T. E. (1969 : Components of the decline of fertility with advancing age ; a case study of a high fertility community. In : IUSSP International Population Conference, 1, 395. (London : IUSSP).
27. Treloar, A. E. (1974) : Menarche, menopause and intervening fecundability. Human Biol., 46, 89.
28. Tannar, J. M. (1962) : Growth at Adolescence, and Ed. (Oxford : Blackewel Scientific Publications).
29. Treloar, A. E. ; Bonyton, R. E. ; Behn, B. C. ; Brown, B. W. (1967) : Varation in the human menstrual cycle through reproductive life. Int. J. Fertil-, 12, 77.
30. Tietz, C. (1957) : Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. Fertil. Steril., 8, 89.
31. Talbert, G. B. (1968) : Effect of maternal age on reproductive capacity. Amer J. Obstet. Gynecol., 102, 451.
32. Wyon, J. B. ; Finner, S. L. ; Gordon, J. E. (1966) : Differential age at menopause in the rural Punjab, India. Population Index 32, 328.
33. Way, S. (1954) : The aetiology of carcinoma of the body of the uterus. J. Obstet. Gynaecol. Brit. Emp., 61, 46.
34. Vollman, R. F. (1966) : The length of the pre-menstrual phase by age of women. In the Proceedings of the Fifth World Congress on Fertility and Sterility, p. 133. (Excerpta Medica, Series, 133).
35. Alessandrescu, D. : Climacteriul în practica medicală. Obstetrică-Ginecologie. 1, 1984, pag. 1.

Scanned with OKEN Scanner

## Capitolul 2

# DETERMINISMUL NEURO-HORMONAL ȘI MODIFICĂRILE ENDOCRINE ÎN PERIOADA CLIMACTERICĂ A FEMEII

Determinismul climacteriului la femei este legat, în primul rînd, de diminuarea funcțiilor gonadice.

Activitatea ovariană normală presupune ovare normale structural și funcțional, integritate anatomică și funcțională a cortexului, sistemului limbic, hipotalamusului, celorlalte glande endocrine, dar și existența unui echilibru pe toate structurile și sistemele organismului.

Structurile implicate reprezentativ în funcția gonadelor feminine (gametogeneza, steroidogeneza) sînt : hipotalamusul, hipofiza, sistemul limbic, epifiza, cortextul cerebral. Vom descrie în continuare activitatea lor normală în perioada maturității genitale, participarea lor la determinarea menopauzei și modificările din timpul perioadei climacterice.

## 2.1. ACTIVITATEA NEURO-ENDOCRINĂ ÎN PERIOADA ADULTĂ A FEMEII. GONADOSTATUL

Eliminarea lunară din foliculul ovarian matur De Graff a unui ovul apt pentru fecundație, secrețiile hormonale ovariene ciclice, pregătirea organismului pentru nidarea și dezvoltarea oului sînt procese complexe încă necunoscute în totalitatea lor. Aceste procese cuprind atît eliberarea neurohormonilor, eliberarea gonadotrofinelor hipofizare și a steroizilor ovarieni, precum și structurile și sistemele de reglaj care determină comportamentul sexual al femeii și echilibrul funcției de reproducere. Acest aparat complex homeostatic extins în zone variate, cu numeroase interrelații, este numit astăzi gonadostat.

### 2.1.1. HIPOTALAMUSUL.

Hipotalamusul face parte din diencefal, formînd partea inferioară a peretelui lateral al ventriculului III și planșeul acestui ventricul. Anatomic el se întinde către chiasma optică și corpii mamilari. Are raporturi cu ventriculul III, dorsal cu talamusul, lateral și caudal cu subtalamusul, capsula internă și tractul optic. El cuprinde funcțional și aria preoptică (POA pre optic area). Histologic, el reprezintă o masă diferențiată de celule nervoase ce înconjoară grupul de celule mari neuronale care, de fapt, sînt nucleii hipotalamici. Mai cuprinde fibre nervoase mielinizate și nemielinizate. Nucleii hipotalamici pot fi grupați astfel :

— Hipotalamusul anterior (regiunea preoptică, supraoptică, retrochiasmatică), cu nucleii : paraventricular și supraoptic, nucleul hipotala-

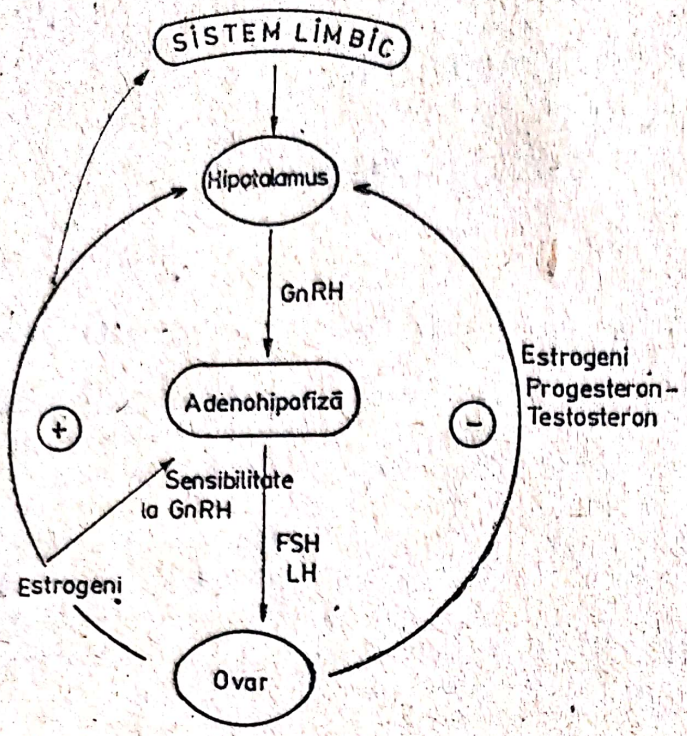



*Fig. 1.* Schema axului gonadostat ovar și a influențelor reciproce dintre etajele sale (Dorothy B. Vilce).

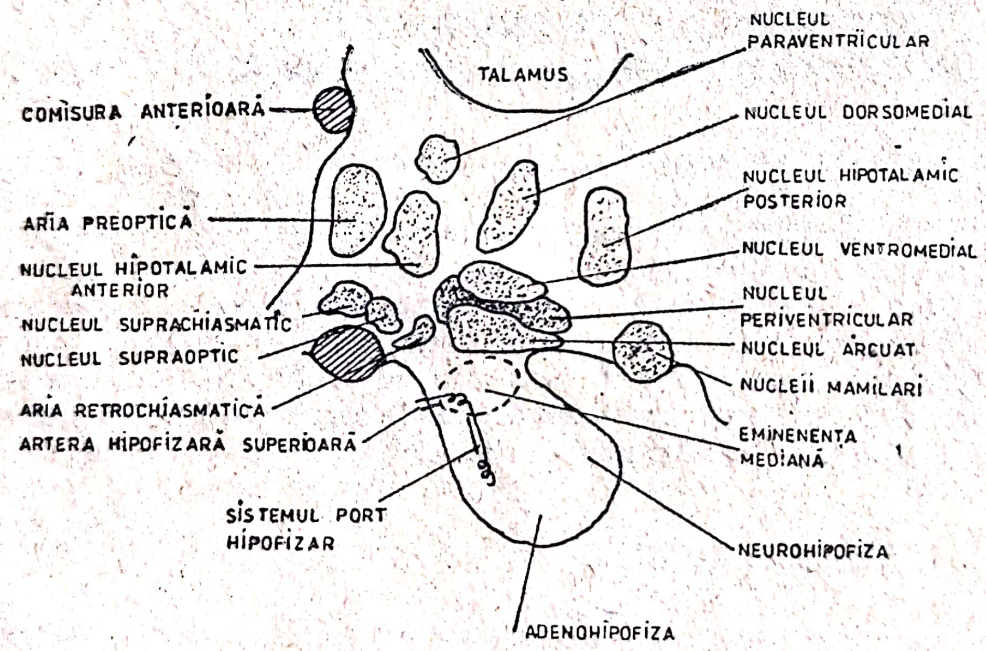



*Fig. 2.* Nucleii hipotalamici, secțiune sagitală prin hipotalamus.

mic anterior, nucleul suprachiasmatic, aria preoptică cu nucleul medial și lateral, nucleul periventricular anterior, nucleul retrochiasmatic, aria hipotalamică laterală [25 ; 26].

— Hipotalamusul medio-bazal, cu nucleii : ventromedial, dorsomedial, arcuat. Din zona aceasta se formează tractul tuberoinfundibular sau tuberohipofizar ce se termină la nivelul plexului capilar primar port hipofizar. Mai cuprinde nucleul hipotalamic posterior, nucleul hipotalamic lateral, nucleii tuberali.



Scanned with OKEN Scanner

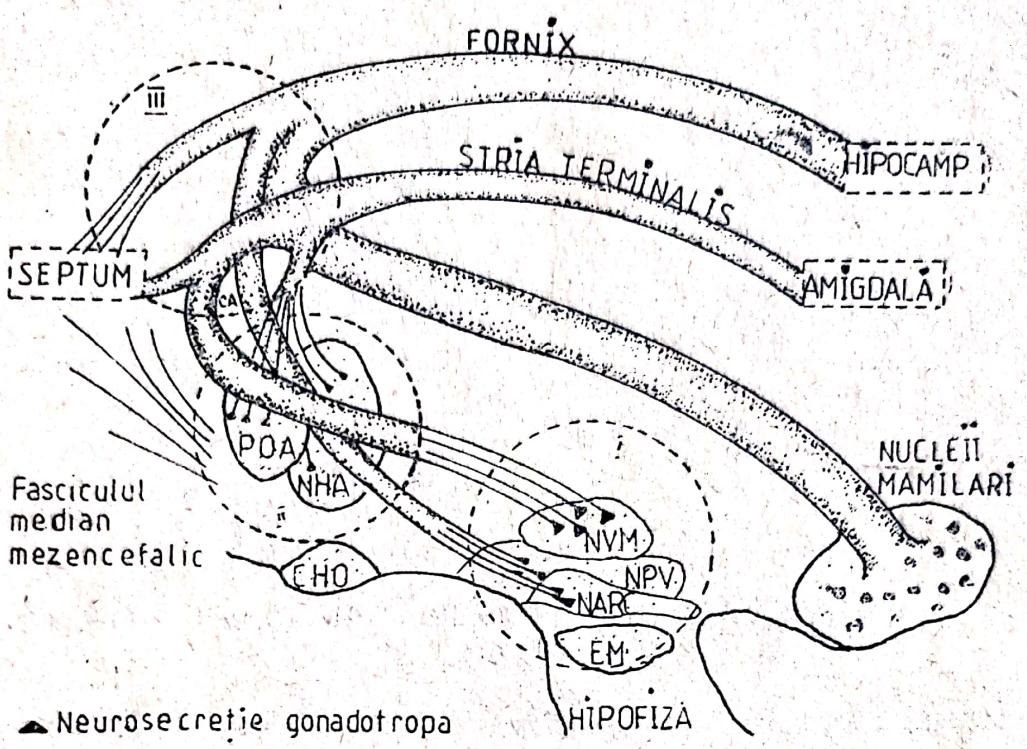



*Fig. 3.* Aferențele hipotalamice. I. Hipotalamusul medio-bazal cu rol în secreția tonică de gonadotrofine. Aici are loc efectul feed-back negativ și pozitiv al estrogenilor ; II. Aria pre și supraoptică cu rol în descărcarea ciclică a gonadotrofinelor. Aici are loc efectul feed-back pozitiv al estrogenilor ; III. Sistemul limbic cu rol în controlul descărcării ciclice de gonadotrofine și în transmiterea informațiilor externe. Efect feed-back pozitiv al estrogenilor la acest nivel. CA — comisura anterioară ; POA — aria preoptică ; NHA — nucleul hipotalamic anterior ; CHO — chiasma optică ; NVM — nucleul ventromedial ; NARC — nucleul periventricular ; EM — eminența mediană (modificată după Wildschut, 1974).

— Zona mamilară, care include corpii mamilari și nucleul hipotalamic posterior. Structurile neuronale adiacente ventriculului III constituie sistemul periventricular hipotalamic cu rol în controlul adenohipofizei.

Între neuronii hipotalamici există multiple interconexiuni de tip sinapsă. În ceea ce privește conexiunile hipotalamusului cu alte structuri, amintim că aferențele cele mai importante vin de la sistemul limbic, hipocamp, amigdală, sept (aferențele hipocampotalimice sosesc prin fornix, tractul corticohipotalamic și se proiectează în hipotalamusul mediobazal la nivelul nucleului arcuat ; aferențele amigdalo-hipotalamice prin stria terminală leagă amigdala de hipotalamusul anterior și mediobazal ; aferențele septohipotalamice pornesc din nucleii septali spre nucleul hipotalamic anterior, nucleul suprachiasmatic, nucleii mamilari, nucleul ventromedial, aria retrochiasmatică). Hipotalamusul mai primește aferențe de la talamus, mezencefal, formațiunea reticulată din trunchiul cerebral, habenulă, probabil aferențe directe corticale și indirect aferențe optice.

Hipotalamusul trimite eferențe către talamus, tegmentum, regiunile inferioare ale trunchiului cerebral și hipofiză.

Conexiunile cu hipofiza se realizează prin tractul supraopticohipofizar pentru lobul posterior și tractul tuberohipofizar pentru lobul anterior. Hi-

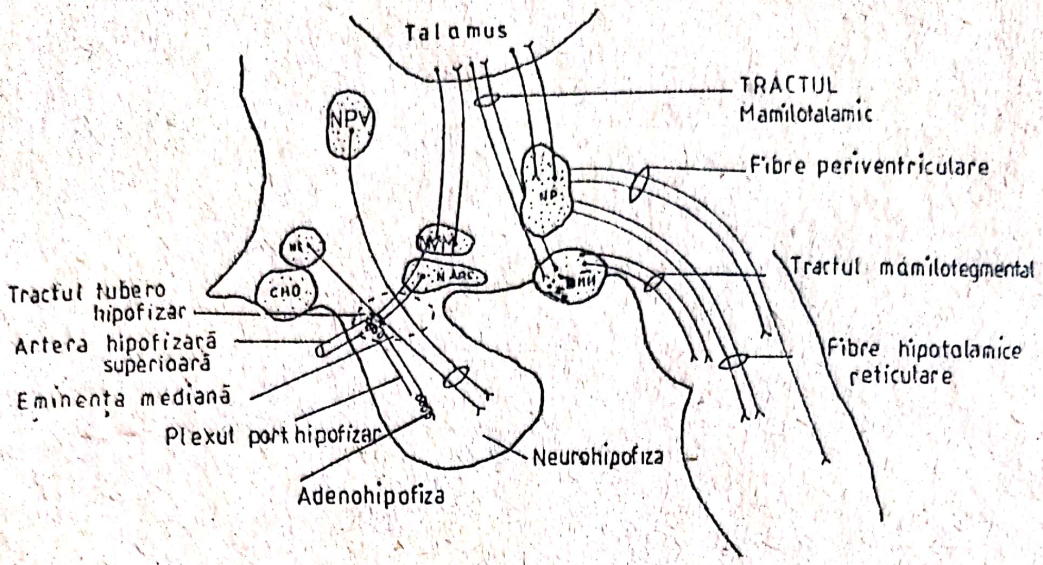



*Fig. 4.* Eferențele hipotalamusului (modificat după Truex și Carpenter, 1969). [26]

potalamusul coordonează totalitatea reglărilor sexuale la femeie atît pe plan neuroendocrin cît și pe plan comportamental.

Leziunile experimentale ale hipotalamusului anterior (la nivelul regiunii preoptice și suprachiasmatice) duc la șobolan la dispariția comportamentului sexual.

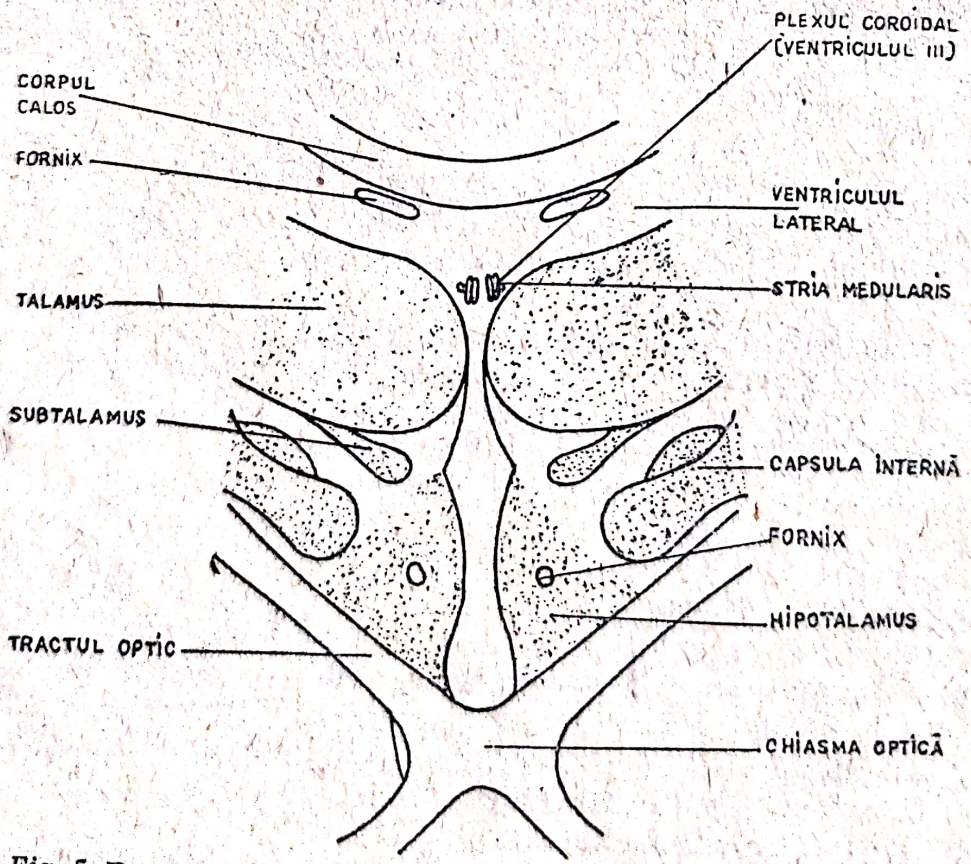



*Fig. 5.* Raporturile hipotalamusului, secțiune frontală (modificat după Truex și Carpenter, 1969). [26]



Scanned with OKEN Scanner

Hipotalamusul reprezintă un important centru receptor și efector. S-au pus în evidență la nivelul lui receptori specifici, osmo și chemoreceptori, sensibili la nivelele de concentrație ale sărurilor minerale, ale glucozei, acizilor grași, aminoacizilor. Acești centri sînt corelați cu centrii foamei și satietății din hipotalamus.

De asemenea, aci există centri implicați în termoreglare, în ovulație, în secreția hormonilor hipofizari anteriori. Hipotalamusul are o acțiune complexă asupra hipofizei, căreia îi determină secreția și inhibiția sintezei hormonale. Această acțiune se realizează prin intermediul fac-

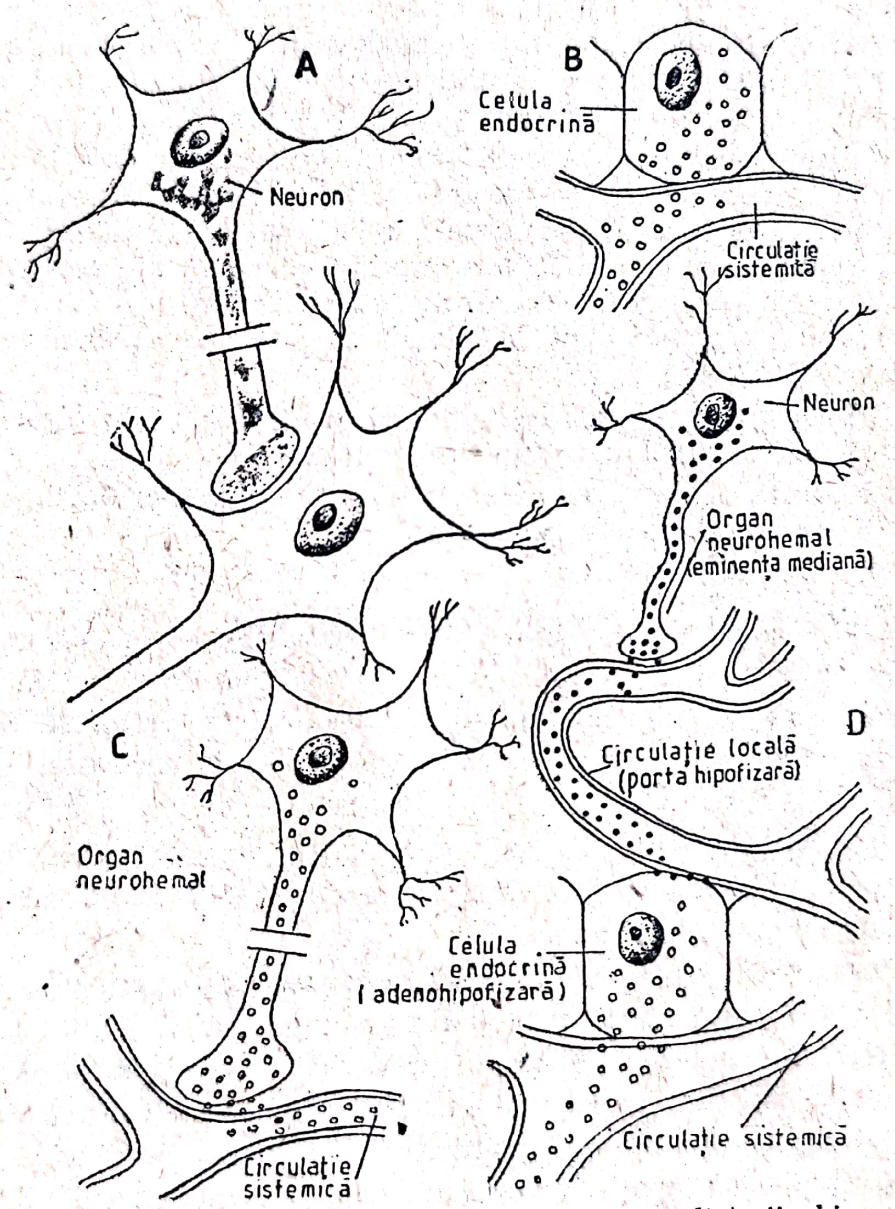



*Fig. 6.* Neurosecreția : A. Neurotransmisia : mediatorii chimici produși de neuron acționează la nivelul sinapsei ; B. Secreția endocrină : hormonii produși de o celulă glandulară sînt transportați prin circulația sanguină și acționează pe pe țesutul receptor ; C. Neurosecreția hormonală : neurohormonii produși de neuron sînt eliberați în organe neurohemale și transportați prin circulația sanghină la țesutul receptor ; D. Sistemul neuroendocrin hipotalamo-adenohipofizar (schema M. Coculescu F. Grigorescu).



Scanned with OKEN Scanner

torilor, hormonilor de eliberare și inhibiție, (releasing factors RF și inhibiting factors IF ; releasing hormone RH și inhibiting hormone IH) [25 ; și 26].

Aceștia sînt secretați de sistemul neurosecretor hipotalamic (sistemul peptidergic) și eliberați în capilarele porte hipofizare. Există hormoni hipotalamici de eliberare (RH), pentru gonadotrofi, pentru TSH ; ACTH ; STH, prolactină, hormonul melanoforic ; de inhibiție pentru prolactină (PIF), pentru MSH(MIH), pentru STH(SRIF) și, probabil, pentru toți hormonii hipofizari. Locul în care se sintetizează RF(RH) ar fi aria hipofiziotropă existentă în hipotalamusul mediobazal. Aria hipofiziotropă (nucleul arcuat, o mică parte din nucleul ventro-medial, o parte din aria retrochiasmatică, o parte a nucleului periventricular anterior) se întinde de la chiasma optică la nucleii mamilari.

Neuronii ei secretă factorii de eliberare în formă activă. Pentru funcția gonadică se secretă GnRH (gonadotrofin releasing hormone). Se pare că există un singur GnRH și anume LH-RH, care stimulează secreția de LH și moderat pe cea de FSH. Terminațiile nervoase ale acestor neuroni secretori formează tractul tuberoinfundibular (tubero-hipofizar) ce se termină la nivelul plexului capilar primar al sistemului port hipofizar din eminența mediană.

LH-RH este transportat de-a lungul acestui tract în circulația portală a hipofizei și, de aici, la celulele adenohipofizei.

Aria hipofizară are o activitate tonică (pentru secreția bazală). Distrugerea ei determină atrofia gonadelor.

#### 2.1.1.1. RRS (RELEASING REGULATING SYSTEM).

O altă zonă din hipotalamusul anterior are proprietatea de a regla ritmul de sinteză și eliberare de RH. Această zonă, care dictează ritmul de sinteză și eliberare a RF(RH), are o activitate cicilcă și determină descărcarea preovulatorie de LH, modulînd astfel activitatea ariei hipofizotrope — sistemul acesta regulator a fost numit RRS și implică neurotransmițătorii de tip catecolamine.

Sistemul RRS cuprinde structuri nervoase din afara ariei hipofiziotrope. El are o componentă principală (aria preoptică și nucleul hipotalamic anterior) și o componentă extrahipotalamică, sistemul limbic (septul, amigdala, hipocampul) și epifiza. RRS primește informații externe și interne (olfactive, luminoase, psihice, hormonale, nervoase), adaptînd funcția gonadotropă la mediul extern și la diferite situații biologice ale individului (sarcina etc.). Probabil că transmiterea impulsului de eliberare hormonală de către aria preoptică la aria hipofiziotropă se face pe cale nervoasă, prin intermediul neurotransmițătorilor de tip cotecalamine, și pe calea lichidului cefalo rahidian (celulele gliale ependimare ar avea capacitatea să transmită la neuronii efectori mesajele aduse prin sînge și lichidul cefalorahidian [25 ; 26].



Scanned with OKEN Scanner

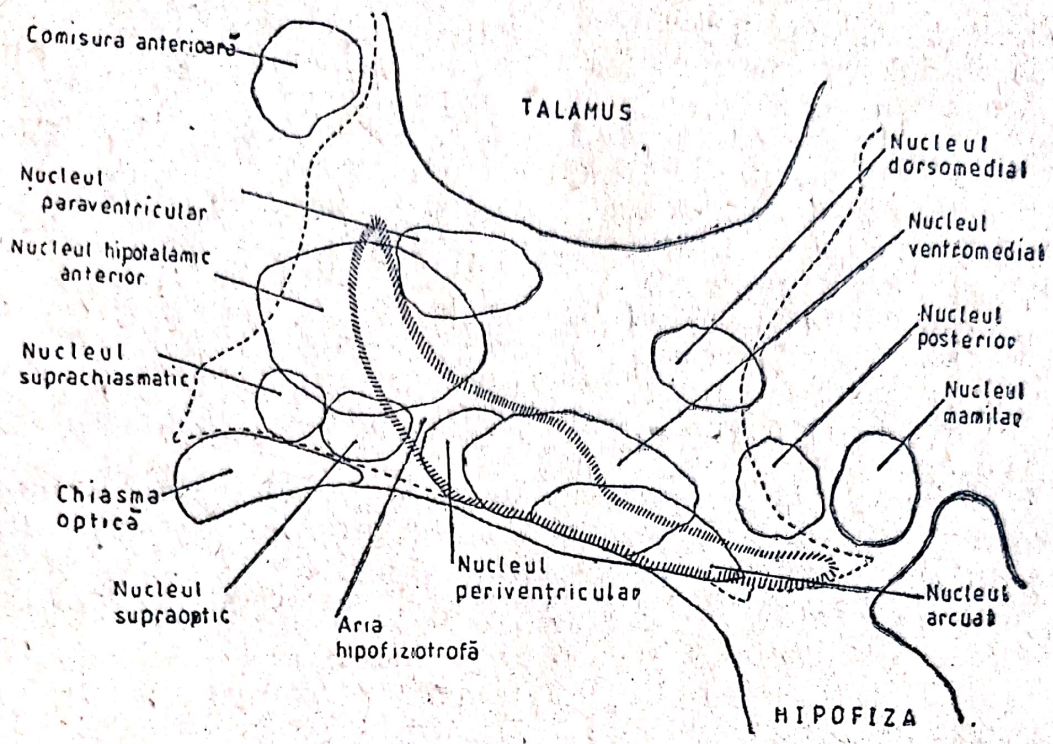



*Fig.* 7. Aria hipofiziotropă (după Szentagothai și colab., 1968).

### 2.1.1.2. SISTEMUL PEPTIDERGIC

Neuronii care sintetizează RH (hormoni peptidici), ca și vasopresina și ocitocina (nucleul supraoptic și paraventricular), fac parte din sistemul peptidergic hipotalamic. RH sînt polipeptide. LH-RH este un decapeptid și probabil că acțiunea lui pe celulele adenohipofizei se face la nivelul membranei celulare, modificînd permeabilitatea ei pentru ioni, fie acțiunea implică CAMP. RH ajung la hipofiză prin sistemul port hipotalamo-hipofizar. Axonii neuronilor ce sintetizează ocitocina și vasopresina formează fasciculul hipotalamus-neurohipofizar.

Hormonii legați de o proteină (neurofizina) ajung în hipofiză și sînt depozitați.

### 2.1.1.3. SISTEMUL AMINERGIC

Un alt sistem hipotalamic, numit sistemul aminergic, sintetizează catecolamine (dopamină, noradrenalina, serotonina etc.) ce au rol de mediatori chimici (neurotransmițători sinaptici) modelînd, așa cum am arătat, secreția ciclică, dar și tonică, a gonadotrofinelor, prolactinei și a altor hormoni, prin modificarea secreției de RH și IH. Dopamina inhibă secreția de prolactină, serotonina inhibă secreția de LH și FSH și facilitează secreția prolactinei.

Sistemul acesta aminergic (dopaminergic, noradrenergic serotoninergic) realizează sinapse cu neuroni peptidergici, reglînd sinteza de RH. De asemenea, terminațiile neuronilor aminergici ajung la nivelul eminenței mediane, unde se găsesc capilarele sistemului porthipofizar, avînd și aici rol reglator.



Scanned with OKEN Scanner

Modificarea în aria preoptică a activității neuronale în cursul ciclului estral, precum și intensitatea secreției RH de bază din hipotalamusul mediobazal, depind de titrul hormonilor steroizi circulanți (feed-back lung), cît și de concentrația de LH și FSH hipofizar (feed-back scurt). Deci, ovarele și hipofiza realizează mediul hormonal variabil, necesar funcționării ceasului hipotalamic. Hipotalamusul conține structuri sensibile la steroizii sexuali. Feed-back-ul pentru hipofiză este negativ (cînd determină scăderea secreției) și pozitiv (cînd crește secreția).

Estrogenii crescuți stimulează secreția de LH-declanșator al ovulației, deci au efect de feed-back negativ pentru secreția bazală (FSH ; LH) și feed-back pozitiv pentru LH preovulator [25 ; 26].

Acțiunea se face prin intermediul ariei preoptice. Estrogenii favorizează eliberarea prolactinei și inhibă PIF-ul.

Progesteronul favorizează eliberarea de gonadotrofine în vederea ovulației (acționează fie pe hipotalamus, fie facilitează acțiunea estrogenilor). Progesteronul scade receptivitatea ovarelor sau și hipofizei la tropii hipofizari. Androgenii frînează secreția hipofizară de LH și mai puțin de FSH.

### 2.1.2. HIPOFIZA

Hipofiza este localizată în sella turcica și cuprinde trei lobi : anterior (adenohipofiza), intermediar foarte puțin dezvoltat și posterior (neurohipofiza).

Adenohipofiza intervine în reglarea funcției ovariene prin hormonii gonadotropi FSH, LH și prolactina. Hipofiza este alcătuită din coloane de celule epiteliale, țesut reticular conjunctiv și o bogată rețea capilară sinusoidală. FSH și LH ar fi secretați de celulele acidofile, prolactina de cele bazofile. Adenohipofiza se află sub controlul neuronal hipotalamic, este lipsită de inervație secretomotorie. Reglarea funcțiilor sale endocrine se face prin intermediul sistemului port-hipofizar. Prin intermediul acestui sistem vascular, descris de Popa și Fielding, sînt vehiculate spre adenohipofiză RF(RH) [25 ; 26].

— FSH, eliberat de hipofiză, reprezintă hormonul de stimulare foliculară, asigurînd dezvoltarea și maturarea foliculilor ovarieni, ca și secreția de către aceștia a hormonilor estrogeni. Hormonul (FSH) este o structură glicoproteică cu greutatea moleculară 30 000.

FSH mai induce apariția receptorilor specifici pentru LH în celulele granuloase și apariția sistemelor de aromatizare în aceste celule. Mecanismul de acțiune este, probabil prin stimularea sistemului adenilciclază — CAMP [22].

— LH (luteinzing hormone) — contribuie, și el, la maturarea foliculilor și secreția de estrogeni. Printr-un vîrf de secreție preovulator LH determină ovulația și transformarea foliculului matur în corp galben, căruia, în continuare, îi susține troficitatea și secreția progesteronică.

Hormonul este tot o glicoproteină cu greutatea moleculară 32 000.

Mecanismul lui de acțiune ar fi tot prin sistemul adenilciclază CAMP. Transmiterea informației între adenilciclază și hormon se face prin in-



Scanned with OKEN Scanner

termediul prostaglandinelor. Se discută posibilitatea acțiunii LH (în procesul de steroidogeneză) direct pe colesterol, fără intervenția sistemului adenilciclază CAMP.

Secreția și eliberarea de FSH și LH depind de controlul hipotalamic exercitat prin RF, iar răspunsul hipofizei este în funcție și de impregnarea ei cu estrogeni [20].

Hormonii gonadotrofi secretați de hipofiză acționează la distanță pe ovare, central pe hipotalamus și, posibil, pe celulele hipofizare care îi secretă. Ovarul, dirijat de gonadotrofii hipofizari, modulează funcția axului hipotalamo-hipofizo-ovarian prin acțiunea de feed-back a sterolilor săi, acțiune ce se manifestă la toate nivelele.

— Prolactina — este un hormon proteic sintetizat de hipofiză, are acțiuni de dezvoltare a glandelor mamare în timpul sarcinii, declanșază lactația și menține secreția lactată pe tot timpul perioadei de alăptare. Sinteza și eliberarea hormonului la nivelul hipofizei se află sub influența hipotalamusului care, prin PIF, posibil și PRF, modulează secreția. De fapt, eliberarea prolactinei este permanent controlată prin substanțele ce reglează nivelul de PIF. Dopamina crește secreția de PIF, serotonina favorizează secreția de prolactină fie stimulînd PRF, fie inhibînd PIF. Estrogenii stimulează secreția de prolactină. Prolactina exercită pe ovare un efect de blocare a ovulației. Probabil, scade recepția ovarelor pentru gonadotrofi, suprimă efectul de feed-back pozitiv preovulator al estrogenilor.

### 2.1.3. SISTEMUL HIPOTALAMO-NEUROHIPOFIZAR

Acest sistem este reprezentat de nucleii supraoptic și paraventricular. Axonii neuronilor acestor nuclei formează tractul hipotalamo-neurohipofizar cuprins în tija pituitară. În nucleul supraoptic se sintetizează vaso-

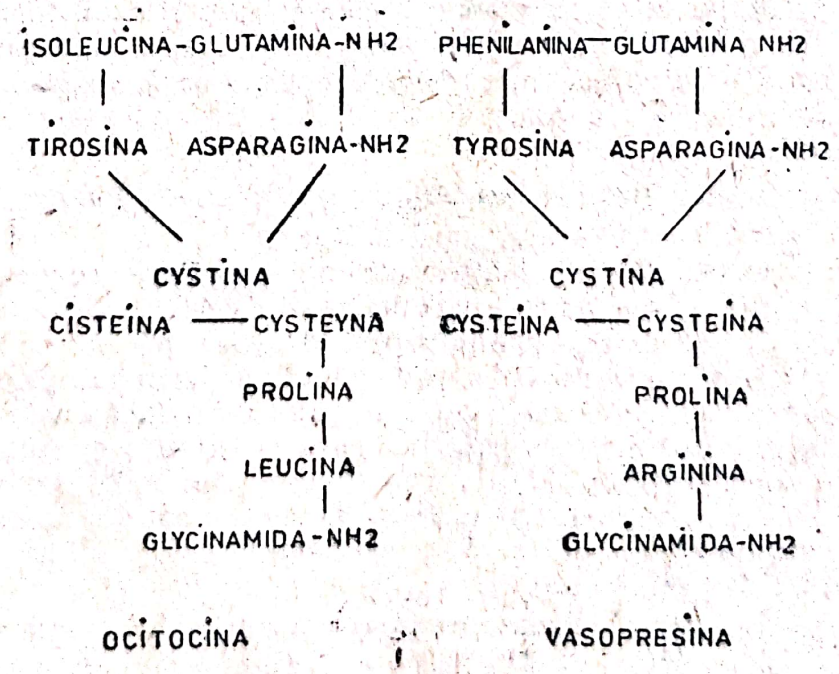



*Fig. 8.* Structura chimică a ocitocinei și vasopresinei.



Scanned with OKEN Scanner

presina, iar în paraventricular ocitocina. Hormonii migrează de-a lungul axonilor prin tija hipofizară pînă la neurohipofiză, legați de o proteină neurofizină, sintetizată tot în reticulul endoplasmatic celular unde este și sinteza hormonilor. Ocitocina contractă fibra musculară netedă uterină și celulele mioepiteliale din canalele galactofore.

Vasopresina este hormonul antidiuretic [25 ; 26].

### 2.1.4. EMINENȚA MEDIANĂ

Implicată profund în funcția gonadică, este situată sub tuber cinereum, constituie o expansiune a planșeului ventriculului III și se află în contact direct cu tija pituitară. Structural are o porțiune externă numită zona de contact, o porțiune medie fibroasă și un strat intern ependimar. În zona de contact (palisadică externă) se află capilarele plexului primar hipofizar ale sistemului port, unde fac contact terminațiile nervoase, respectiv tractusul tubero-hipofizar (joncțiunea neurovasculară), aici se varsă secrețiile hipotalamice (RF) ; porțiunea fibroasă conține tractusuri nervoase ; stratul intern ependimar sau zona de contact cu ventricul III realizează o legătură funcțională între lichidul cefalorahidian din ventriculul III și sîngele plexului portal hipofizar.

Este posibilă trecerea RF în lichidul cefalorahidian și reglări neurohormonale prin acest mecanism.

### 2.1.5. SISTEMUL PORT HIPOFIZAR

Acest sistem se compune dintr-un plex capilar primar localizat în eminența mediană, din vase porte existente în tija hipofizară și dintr-un plex capilar secundar ce înconjoară celulele adenohipofizei. Sistemul port își are originea în arterele hipofizare superioare, ramuri ale carotidei interne ce pătrund în hipofiză prin marginea superioară a tijei pituitare și formează la suprafața de contact dintre eminența mediană și tijă plexul capilar primar.

— Plexul capilar primar cuprinde o rețea superficială și una profundă.

Rețeaua superficială este alcătuită din anse capilare scurte ce pătrund în eminența mediană. La acest nivel, în spațiu precapilar se termină fibrele fasciculului nervos tuberohipofizar. Această rețea vasculară se drenează prin venele porte în plexul capilar secundar. Rețeaua profundă este formată din anse capilare lungi și din rețeaua vasculară subependimară. Ansele capilare lungi traversează eminența mediană, apropiindu-se cu vîrful lor de zona subependimului ventricular. Drenează tot în vasele porte. Rețeaua subependimară constituie un sistem capilar situat profund imediat sub suprafața ependimară a ventriculului III. A fost descris de Török (1954) ca plex tangențial intern.

La acest nivel lichidul cefalorahidian e separat de sîngele sistemului port-hipofizar doar prin ependimul celular și prin endoteliu capilar. Se creează astfel un schimb posibil între cele două lichide.



Scanned with OKEN Scanner

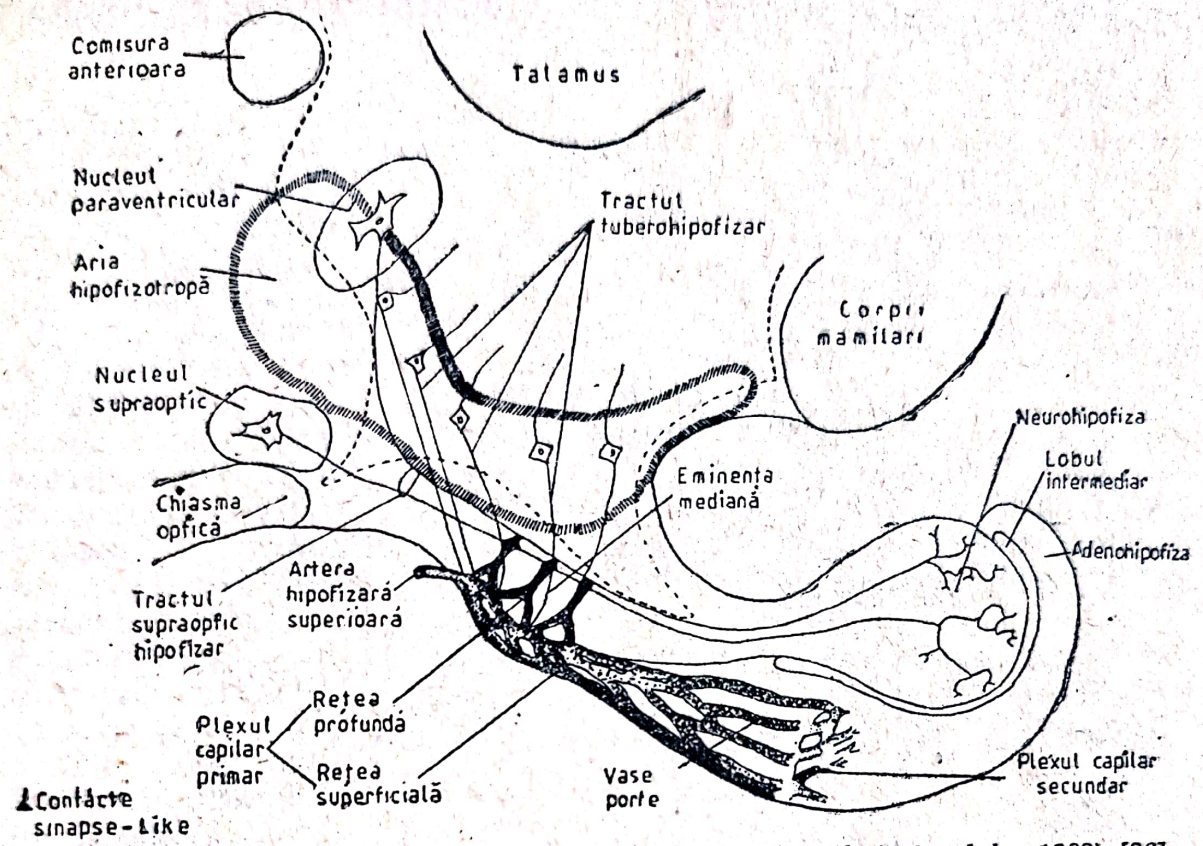



*Fig. 9.* Sistemul port hipofizar (modificat după Szentagothai și colab., 1968) [26]

— Plexul capilar secundar se formează din vasele porte la nivelul adenohipofizei, drenează în venele hipofizare.

S-a stabilit că în sistemul port hipotalamo-hipofizar există două sensuri de circulație. În sistemul capilar principal direcția curentului este de sus în jos, realizînd transmiterea de RH de la hipotalamus în hipofiză ; În sistemul Török direcția ar fi inversă, de jos în sus (de la hipofiză către hipotalamus) realizînd feed-back-ul intern.

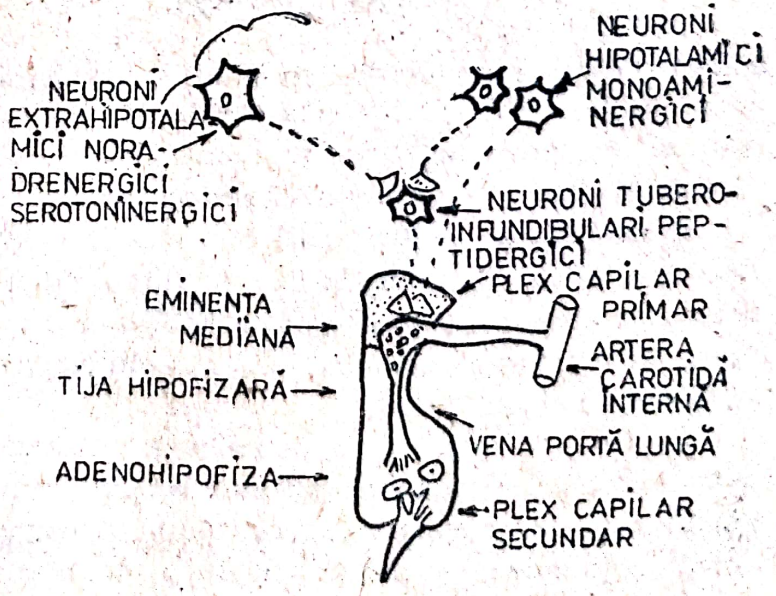



*Fig. 10.* Schema sistemului hipotalamo-adenohipofizar (modificat după Tessitore, 1977 și Harnykiewicz, 1978).

## 2.1.6. EPIFIZA

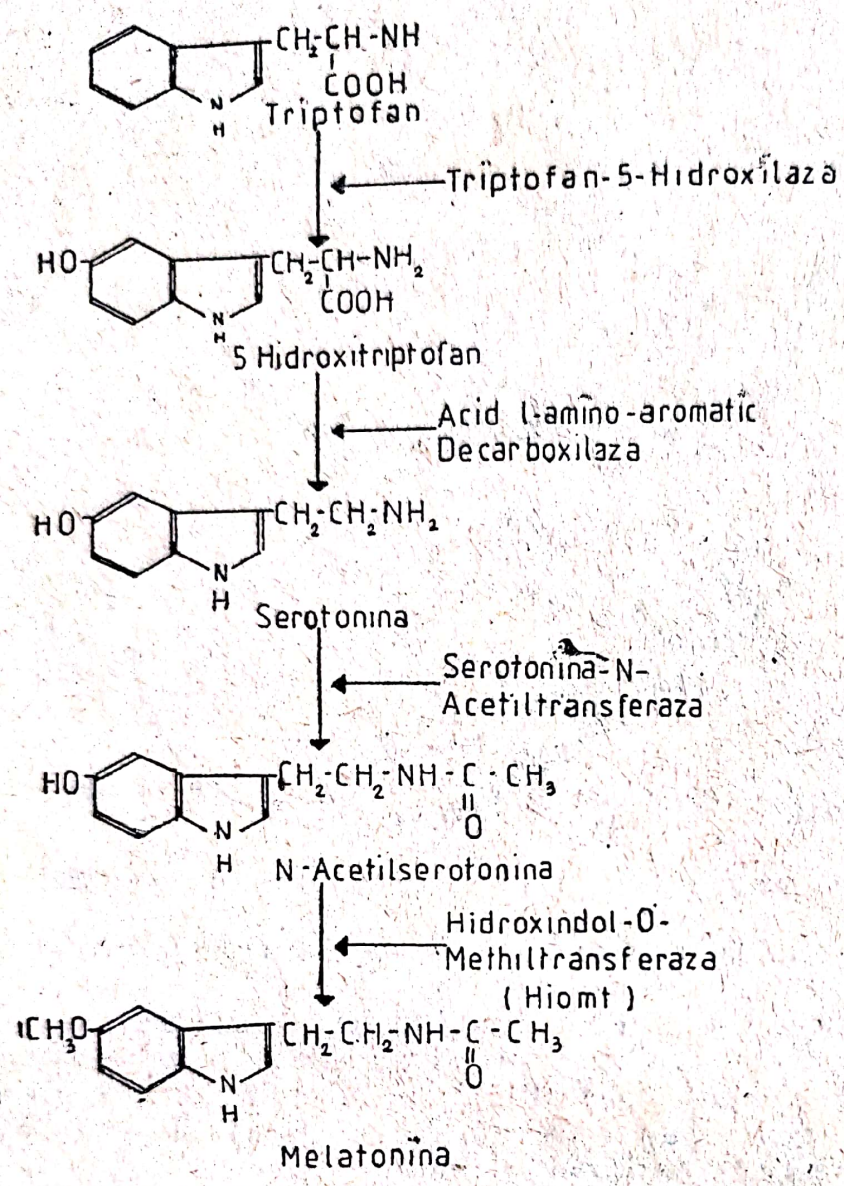



*Fig. 11.* Sinteza melatoninei.

Glandă implicată în funcția gonadică, se formează printr-o evaginație dorsală a diencefalului, fiind atașată diencefalului printr-un mic pedicul. Celulele ei de origine neurală au proprietăți endocrine. Are o vascularizație abundentă, venele se varsă în venele craniene. Are o inervație simpatică și parasimpatică. Glanda ar avea un rol antigonadotrof prin serotonină și melatonină. Melatonia se formează din triptofan, ce ajunge aici pe cale sanguină. Unul dintre intermediarii principali în obținerea melatoninei este serotonina.

Sinteza acestor substanțe este legată de ciclul nictemerial (lumina continuă dă estru permanent), iar ablația ganglionilor nervoși cervicali superiori, implicați în inervația glandei, suprimă acest efect. Calea acestei reglări ar fi : retină-nerv optic-tegmentum mezencefalic-fibre tegmentopineale. Experiențele au demonstrat că administrarea de melatonină reduce secreția de LH și nu modifică FSH.

Pinalectomia crește ambii hormoni. În reglarea secreției de LH și FSH intervin și substanțele intermediare ale sintezei melatoninei. Aceste substanțe deversate în circulația generală sau în lichidul cefalorahidian ajung la eminența mediană, sau la celulele hipofizare pe care le influențează în activitatea lor.

Se pare că melatonina acționează pe sistemul hipotalamus-hipofiză-ovar, avînd ca impact formațiunea reticulată mezencefalică. În concluzie, glanda pineală ar avea un efect inhibitor asupra maturației sexuale și ar fi influențată de mediul luminos [26].



Scanned with OKEN Scanner

## 2.1.7. SISTEMUL LIMBIC

Acest sistem conține formațiuni corticale (lobul limbic) și subcorticale (complexul amigdalian, nucleii septali). Intervine în funcția genitală în special prin aria hipocampică (partea componentă) a marelui lob limbic care, împreună cu fornixul, reprezintă principala cale cortico-hipotalamică și prin formațiile amigdaliene.

— Marele lob limbic se află pe fața internă a emisferelor și este alcătuit din girul parahipocampic, girul cingulat, girul subcalos, girul dentat și formațiunea hipocampică (hipocampul) localizată de-a lungul fisurii hipocampice.

Axonii celulelor hipocampului formează de fiecare parte o bandeletă, numită fimbria. Cele două fimbrii se unesc pe linia mediană și formează fornixul, ce se întinde pe sub corpul calos pînă la marginea rostrală a talamusului. La acest nivel corpul fornixului se împarte în cele două columne anterioare ale fornixului ce se îndreaptă caudal spre comisura anterioară.

În raport cu aceasta, ele se împart în fibre precomisurale și postcomisurale. Fibrele precomisurale se distribuie ariei septale și, de aici, în parte ariei laterale preoptice, zonei anterioare hipotalamice și nucleului benzii diagonale.

Fibrele postcomisurale ajung la corpii mamilari, talamus, tegmentul mezencefalic și hipotalamusul medio-bazal [26].

Aferențele principale ale hipocampului sosesc din aria entorinală, din nucleul septal, medial, din cortexul cingulat.

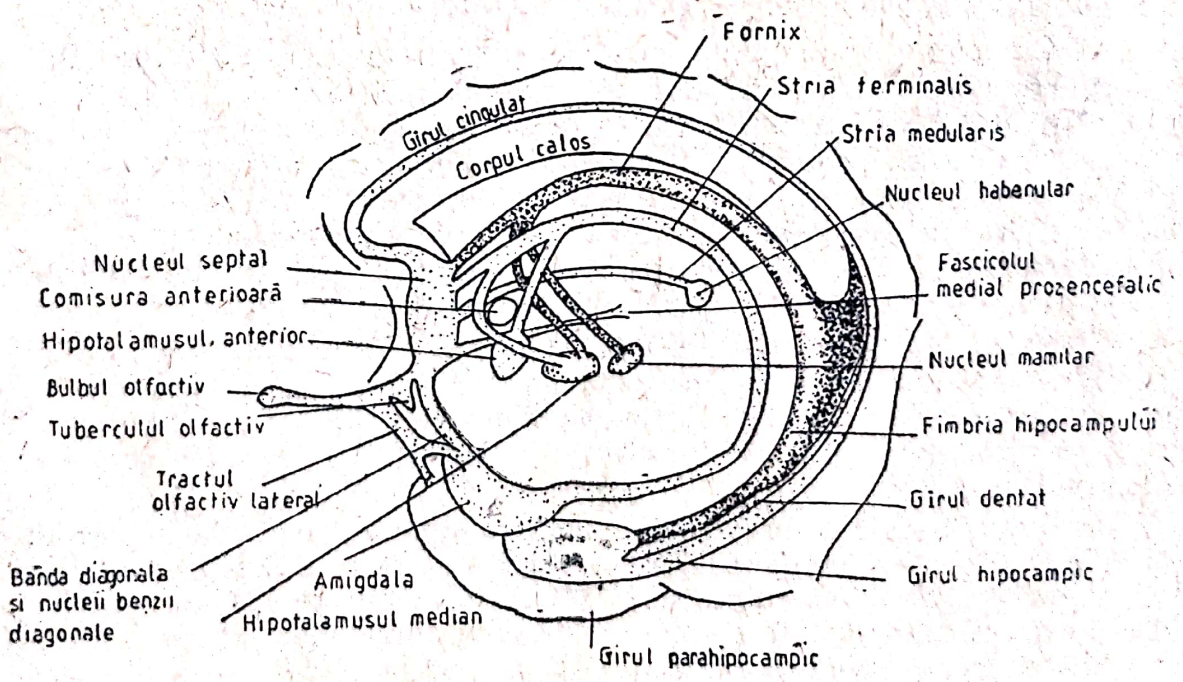



*Fig. 12.* Sistemul limbic și căile lui principale de conexiune (modificat după Truex și Carpenter, 1969). [26]

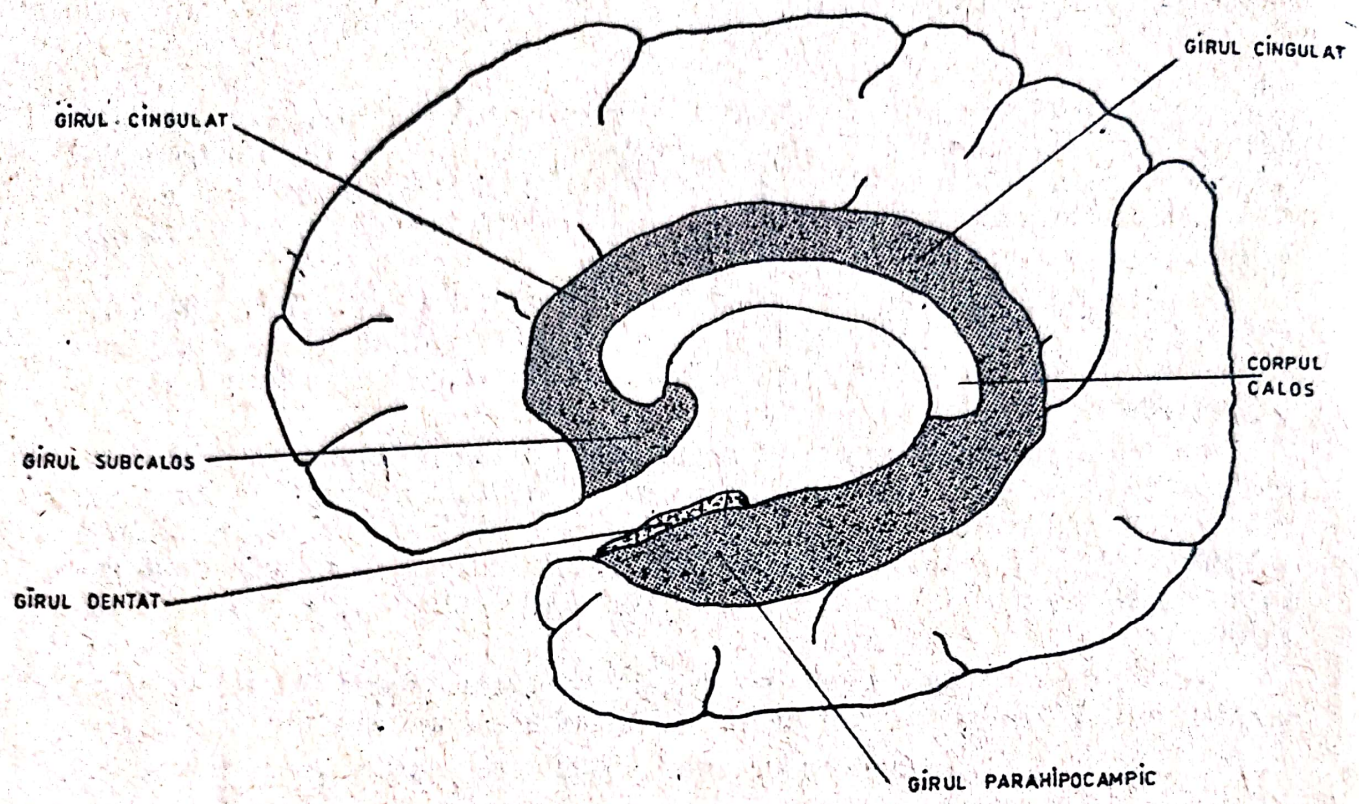



*Fig. 13.* Marele lob limbic.

— Nucleii septali medial și lateral se află în partea subcorticală a regiunii septale. Nucleii septali primesc aferențe din hipocamp, din complexului amigdalian și din formațiunea reticulată a mezencefalului. Eferențele duc în hipotalaumusul anterior, hipocamp, tegmentul mezencefalic, nucleii habenulari.

— Complexul amigdalian este plasat în regiunea dorso-medială a lobului temporar și este alcătuit din grupul nuclear cortico-median și grupul nuclear bazolateral. Primește aferențe de la receptorii senzoriali, de la formațiunea reticulată a trunchiului cerebral, de la cortexul piriform și de la girusul temporal inferior. Eferențele lui duc la aria preoptică mediană, nucleul hipotalamic anterior, nucleii ventromediali, în tuberculul olfactoriu, în nucleul dorso median al talamusului, în nucleii benzii diagonale, în girus cingulat rostral în girusul paraterminal.

Sistemul limbic influențează atît aspectul endocrin al activității gonadelor, cît și manifestările comportamentale legate de reproducere. Are rol de analizator și coordonator, armonizînd funcțiile organismului și, în mod particular, pe cea de reproducere, cu condițiile permanent noi ale mediului ambiant.

Sistemul limbic influențează ovulația numai în condițiile integrității ariei preoptice și prin intermediul ei. Experimental s-a demonstrat că hipocampul are activitate inhibitorie asupra secreției de LH, cît și asupra comportamentului sexual, pe cînd complexul amigdalian stimulează acest comportament și ovulația.

Sistemul limbic ar fi placa turnantă a relațiilor dintre două mari sisteme de informare (endocrin și nervos). Avînd legături directe și indi-



Scanned with OKEN Scanner

recte cu hipotalamusul, cu talamusul, cu trunchiul cerebral, cu cortexul și structurile efectoare, permite corelarea activității emoționale corticale cu cea somatică sau viscerală (circuitul emoțional a lui Papez).

Sistemul limbic realizează, astfel, legătura și coordonarea între funcția gonadotropă și comportamentul sexual adaptat la ambianță.

### 2.1.8. OVARUL

Glandă genitală feminină, este organul a cărui activitate determină aproape întreaga fiziologie genitală a femeii, dezvoltarea morfofuncțională de tip feminin și capacitatea de procreație. Ovarul adult este format dintr-o zonă corticală în care se găsesc foliculi ovarieni în diferite stadii de evoluție și o zonă medulară alcătuită din țesut conjunctiv, vase și nervi.

La suprafața ovarului este un țesut dens, fără foliculi, numit albugineea. Foliculii ovarieni se găsesc în corticală în număr de aproximativ 500 000, dar dintre ei numai 300—400 ajung la maturitate. La ovarul adult ei se găsesc în diferite stadii :

— Foliculi primordiali, formați din ovul înconjurat de un strat de celule mici cuboide sau plate, celule foliculare.

— Foliculi primari, care se măresc și ajung la 60—80 μ prin proliferarea și stratificarea celulelor ce înconjoară ovulul. În procesul de maturare, activitatea celulelor foliculare face să apară între ele picături de lichid care, acumulîndu-se într-o cantitate mare, împinge la periferie ovulul înconjurat de un număr de celule granuloase (cumulus proligerus) ; ia naștere astfel :

— Folicului cavitar. Prin salturi calitative și cantitative ia naștere folicului matur (De Graaf), de 1 cm diametru. El proemină la suprafața ovarului. Ajungerea la suprafața ovarului este și datorită unei mișcări reale spre exterior.

— Folicului matur. Poate fi divizat prin membrana Salvyanski în două compartimente histologice : compartimentul extern vascularizat (teaca externă și internă) și compartimentul intern avascular celule (granuloase, ovocitul și lichidul folicular).

Teaca externă, formată ca o reacție a stromei ovariene la presiunea exercitată de foliculii în creștere, nu are rost secretor. Este formată din celule fibroblastice. Teaca internă este alcătuită din celule mari ovalare sau poligonale, ce intervin în secreția estrogenilor. Aceste celule conțin un sistem enzimatic ce permite hidroxilarea progesteronului și transformarea sterolilor cu 21 carboni în steroli cu 19 și 18 carboni.

Granuloasa cuprinde celulele granuloase sau foliculare care iau parte la alcătuirea folicului respectiv, celulele ce înconjoară ovocitul formînd corona radiata și cumulus proligerus. Celulele granuloase conțin receptori pentru FSH și LH și, la unele specii, pentru prolactină. Ele sînt deficitare în 17 hidroxilaze și se deosebesc structural și histochimic de celulele tecale.

— Lichidul folicular pare a avea origine dublă, prin secreție celulară și prin trasudare din sînge ; conține proteine, hormoni gonadotropi, estrogeni, săruri minerale, glucoză.



Scanned with OKEN Scanner

— Ovulul foliculului matur are un diametru de 120 μ, prezintă un nucleu situat excentric și un nucleol mare, iar citoplasma conține organite multiple. Ovulul este despărțit de corona radiata prin membrana pelucida. În corticala ovarului se mai găsesc foliculi involuînd în diverse faze (foliculi chistici, atretici, degenerativi).

— Corpul galben — după evacuarea din folicul a ovulului, în momentul ovulației, cu corona radiata și lichidul folicular, foliculul se transformă în corp galben, prin hipertrofia celulelor granuloase și pătrunderea de vase sanguine și celule tecale, rezultînd o nouă glandă cu secreție internă ce secretă progesteron și o cantitate mică de estrogeni. Stroma ovariană este alcătuită din o rețea de fibre elastice reticulinice și colagenice cu celule fusiforme asemănătoare fibroblaștilor.

— Medulara este alcătuită din țesut conjunctiv lax cu fibre elastice și celule musculare netede, vase sanguine.

Printre fibroblaști se găsesc celule ce pot fi stimulate pentru secreția de estrogeni de hormonii gonadotrofi. Ele ar proveni din celulele tecale ale foliculilor atretici. În hilul ovarian se pot găsi cuiburi de celule mari epiteliale în contact direct cu mănunchiuri de fibre nervoase. Sînt celulele Berger ale hilului. Ele pot produce androgeni.

Vasele sanguine ale ovarului provin din artera ovariană și uterină ce prin anastomoză formează arcada ovariană. Maquot a arătat că aspectul anastomozelor poate fi diferit și, de aici, atenție în chirurgia ovariană și tubară. Fibrele nervoase pătrund în ovar prin hil.

Limfaticele drenează paravertebral.

În fiziologia ovarului se descriu două funcții importante :

— Funcția gametogenă, germinativă de formare a ovulului în vederea reproducerii ;

— Funcția hormonală — steroidogenezică, ce condiționează suportul morfo-psiho-social feminin, menstruația, fecundația etc. [25 ; 26]. La femeia adultă, funcția ovariană are un caracter ciclic, care clinic și histologic endometrial este marcată de apariția succesivă a etapelor : proliferativă (estrogenică) ovulația, secretorie (progesteron-estrogenică), menstruația. În faza proliferativă, la nivelul ovarului se produce maturația foliculului ovarian și a ovocitului și secreția de estrogeni și o mică cantitate de androgeni.

În faza ovulatorie are loc în ovar dehiscența foliculului matur și expulzia ovulului sub impresia peak-ului de LH.

Fenomenul de ovulație se petrece în medie a 14 zi de la prima zi a menstruației. Urmează apoi faza secretorie, în care se formează corpul galben din foliculul ce a suferit ovulația, care secretă progesteron și o cantitate mică de estrogeni. Urmează menstruația.

### 2.1.8.1. FUNCȚIA GAMETOGENĂ A OVARULUI

Formarea ovulului apt pentru fecundație este un proces complex și lung.

În timpul vieții intrauterine, lunile IV—VII de sarcină, din gonocitele primordiale se formează ovogoniile sau ovocitele primare (de prim ordin). Formarea ovocitelor primare se asociază cu organizarea în jurul lor a ce-



Scanned with OKEN Scanner

lulelor foliculare, constituind foliculul ovarian primar. Totodată, începe diviziunea reducțională (meioza), care se va bloca la sfîrșitul profazei. După naștere, foliculul și ovulul cresc și se dezvoltă conform legilor generale de creștere și dezvoltare ale organismului, fără alte modificări.

Începînd cu pubertatea, foliculul ovarian se maturează, la fel ovocitul primar suferă o serie de diviziuni de maturație, are loc ovulația.

Pe întreaga perioadă genitală, de la pubertate la menopauză, aproximativ 400 de foliculi suferă procesul de maturare și ovulație. În fiecare lună, în timpul ovulației (dacă nu există patologie), într-un folicul matur ovocitul primar (de prim ordin), care și-a început diviziunea reducțională în viața intrauterină, își termină acum, după pubertate, această primă diviziune de maturație și se transformă într-un ovocit secundar (de ordinul II), eliminînd primul globul polar.

Setul de cromozomi ai celulei germinale s-a redus la jumătate, deci ovocitul de gradul II conține 22 de autozomi și un cromozom sexual X. În timpul expulziei din ovar se produce a 2-a diviziune de maturație nereducțională (mitoza) și se elimină al 2-lea globul polar. Din ovocitul de gradul II ia naștere ovulul matur, apt pentru fecundație [35].

Procesul hormonal ce determină ciclul ovarian (creșterea foliculului, ovulația) și ciclul menstrual (faza proliferativă endometrială, ovulația, faza secretorie, menstruația) se desfășoară astfel : S-a terminat menstruația, începe să crească apoi treptat FSH. Sub acțiunea FSH hipofizar, foliculul ovarian se maturizează, începe să secrete estradiol. Creșterea estradiolului determină un feed-back negativ pentru FSH și un feed-back pozitiv pentru LH, evidențiat prin peak-ului de LH preovulator, ce se petrece în jurul zilei 14 de la prima zi de menstruație, deci la mijlocul ciclului menstrual, care în medie, are o durată de 28 de zile. În perioada de la menstruație și pînă în jurul zilei 14, cînd se produce ovulația, endometrul uterin ia aspect proliferativ sub acțiunea estrogenilor. Vîrful secretor de LH, cît și alți factori parțial cunoscuți (prostaglandine), duc la ruperea foliculului matur și expulzia ovulului [ziua 14]. După ovulație, din folicul ia naștere corpul galben ce secretă, sub acțiunea LH, progesteron și foarte puțini estrogeni. În această perioadă, din ziua 14 pînă în jurul zilei 22—24, mucoasa uterină se află în faza secretorie, indusă de progesteron.

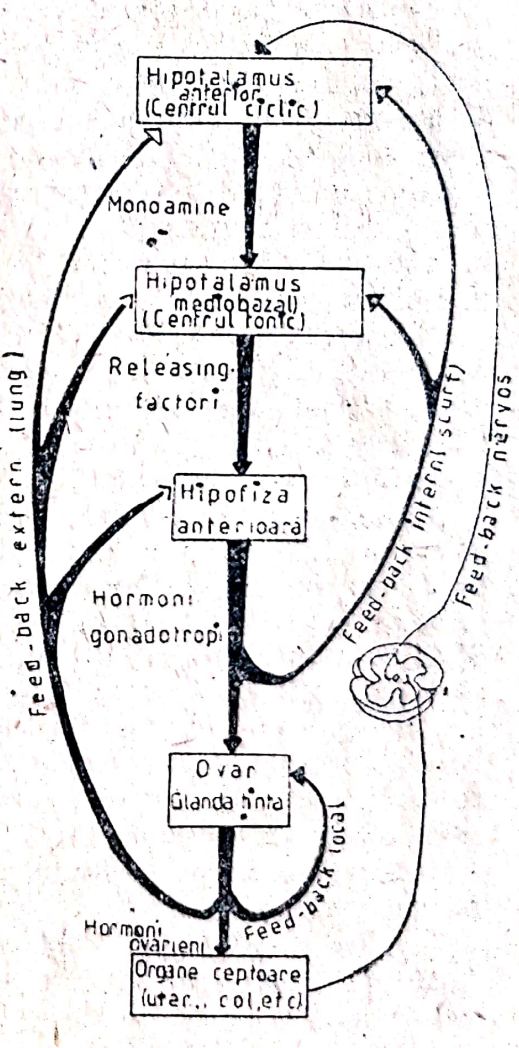



*Fig. 14.* Mecanismele de feed-back.

În zilele 22—24, printr-un feed-back negativ progesteronic, secreția de LH diminuă și, în același timp, diminuă și secreția de progesteron și estrogeni. Fără suport hormonal, mucoasa uterină se elimină parțial, ia naștere menstruația ce durează în medie cinci zile. Dozările hormonale au arătat în intimitatea procesului o serie de modificări care se abat de la descrierea clasică a ciclului hormonal menstrual arătat mai sus. Dozarea estradiolului plasmatic (Cotz, 1969), arată că peak-ul de estradiol precede cu cel puțin trei zile pe cel de LH preovulator.

Odată cu peak-ul de LH, scade estradiolul plasmatic datorită apariției progesteronului și 17OH progesteronul care ar inhiba activitatea desmolazei ovariene și consecutiv biosinteza estrogenilor. Secreția de androgeni este maximă la jumătatea ciclului. În următoarele patru zile după ovulație se produce o creștere ascendentă a progesteronului plasmatic și, din nou, o creștere a estradiolului. Ambii hormoni ating maximul între ziua 21 și 23 a ciclului menstrual, după care se constată o diminuare a concentrației lor.

Post-ovulator, valorile LH-ului și FSH au o curbă ușor descendentă, comparativ cu valorile preovulatorii. Spre sfîrșitul ciclului, înaintea menstruației, FSH plasmatic începe să crească.

Secvența secretorie de hormoni gonadotropi și de hormoni sexuali ovarieni este guvernată de mecanisme de feed-back. Dintre toți hormonii estrogeni, estradiolul este cel mai important, determinînd și feed-back pozitiv și negativ asupra secreției de gonadotrofi. Este greu să se specifice dacă estradiolul acționează pe hipofiză sau hipotalamus în ceea ce privește feed-back-ul pozitiv de gonadotrofi. În mecanismul de feed-back pozitiv sau negativ determinat de estradiol metabolizarea steroizilor extraglandular (tisular etc.) are rol important. Aromatizarea androgenilor în estrogeni, formarea de catecol-estrogeni, ce se petrece în diferite structuri ale organismului, explică unele tulburări de ciclu menstrual.

Cercetările lui Odell (1968) pe femei la menopauză (tratate cu etinil-estradiol), după care li s-a administrat progesteron 24 ore, în urma căreia apare peak-ul de LH, au concluzionat, ca o abatere de la cele cunoscute, că o creștere preovulatorie a progesteronului în sînge ar putea fi semnalul peak-ului preovulator de LH.

Progesteronul, așa cum am arătat anterior, induce un feed-back negativ pe LH. Astfel, scăderea LH postovulator este consecința acțiunii progesteronului prin intermediul hipotalamusului (progesteronul poate inhiba peak-ul de LH, inhibă ovulația, inhibă eliberarea de prolactină de STH prin intermediul hipotalamusului). Influența androgenilor asupra mecanismului de feed-back se exercită pe căile de convertire a androgenilor în estrogeni sau în alți androgeni. Testosteronul inhibă LH și FSH. În ultimii ani s-a descris, la nivel intraovarian, un fead-back steroidian. Administrarea de estrogeni conjugați conduce la producerea ovulației prin acțiunea directă pe ovar.

Ciclul secretor gonadotrop (FSH ; LH) după modalitatea feminină este născut, fiind programat genetic încă din perioada perinatală.

Această programare își are sediul probabil în hipotalamus. Acumulările din pubertate conduc la maturarea gonadostatului (sistemul implicat în apariția ciclurilor ovarian, menstrual), la o vîrstă înscrisă genetic pentru specia umană [32].



Scanned with OKEN Scanner

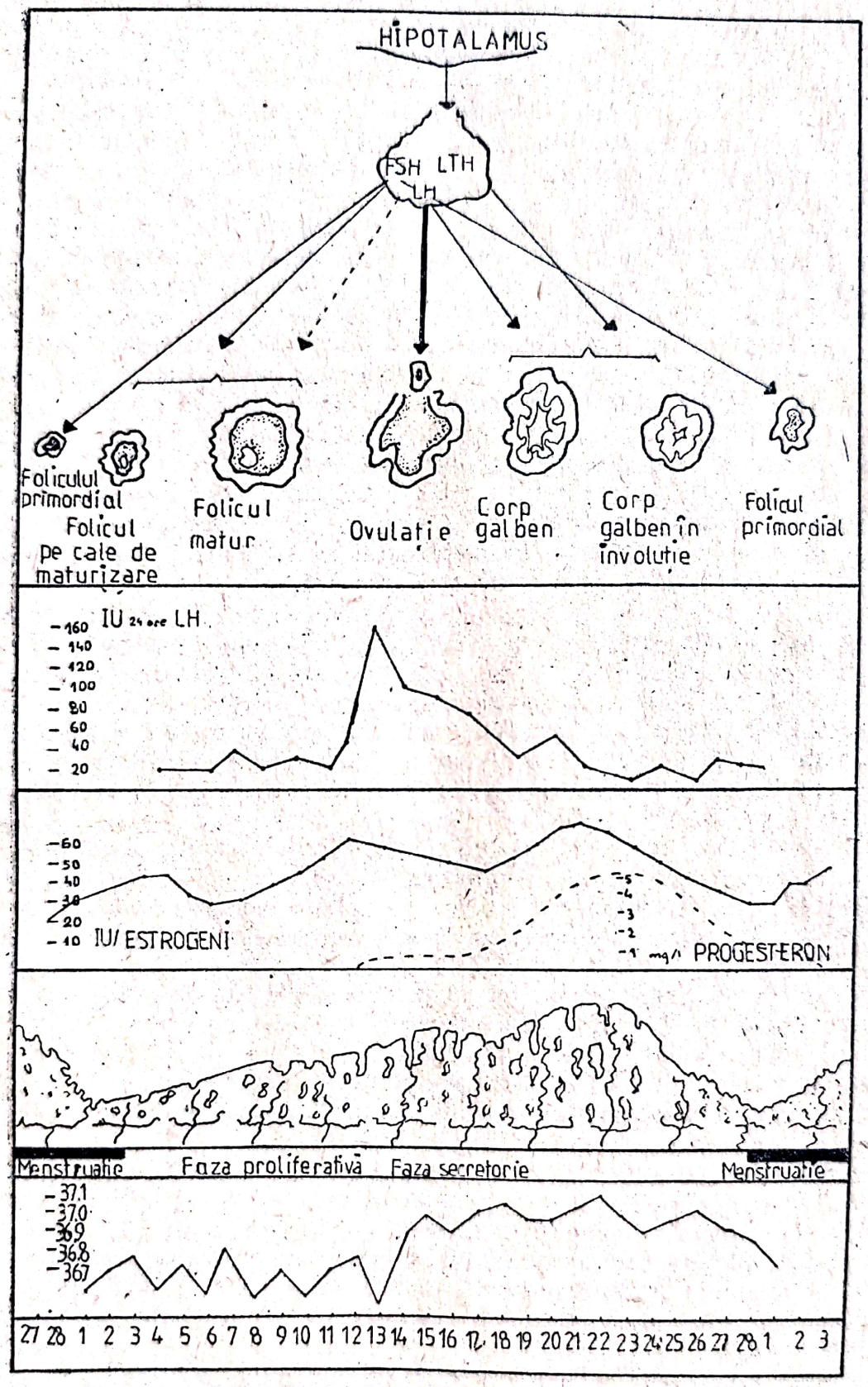



*Fig. 15.* **Schema etapelor hormonale și structurale ale ciclului ovarian.**

Scanned with OKEN Scanner

## 2.1.8.2. FUNCȚIA STEROIDOGENEZICĂ A OVARULUI

Ovarul secretă hormoni steroizi (estrogeni, androgeni, progesteron). Dintre cei 75 de estrogeni (Diczfolusy), cei mai importanți sînt estrona ($E_1$), estradiolul ($E_2$), estriolul ($E_3$).

Dintre estrogenii de sinteză și semisinteză se descriu : stilbestrolul, dietilstilbestrolul, benzoestrolul, dienestrolul, etinilestradiolul etc.). Hormonii estrogeni sînt secretați în organism de ovar, testicule, suprarenală, placentă și alte structuri. În ovar celulele tecii interne, și mai puțin cele granuloase ale foliculului ovarian, secretă estrogenii sub impulsul gonadotropilor hipofizar (FSH și LH). Într-o primă etapă, steroidogeneza implică sinteza de colesterol din molecula de acetat, prin 20-hidroxilare. Colesterolul sintetizat sau cel plasmatic este transportat în mitocondriile celulare. Prima etapă în metabolismul colesterolului este ruperea lanțului lateral al acestuia sub acțiunea unor hidroxilaze, se formează un compus intermediar labil 20—22 dehidrocolesterol, din care, prin ruperea lanțului între carbonii hidroxilați, se formează pregnenolon compus cu 21 carboni. Se consideră că această transformare are loc sub influența LH, avînd ca intermediar CAMP. Metabolizarea ulterioară a pregnenolonului are loc la suprafața reticului endoplasmatic și duce la sinteza steroizilor $C_{21}$ și $C_{19}$ pe două căi. O cale care modifică inelul structural, dar nu reduce numărul de carboni, și o cale care modifică numărul de atomi de carbon [32 ; 36].

Pe prima cale, specifică celulelor granuloase ale corpului galben, se ajunge la sinteza progesteronului. Aceste reacții sînt catalizate de 3 beta hidroxidehidrogenaza și delta 4—5 izomeraza.

Progesteronul este eliberat ca atare sau transformat în 17 alfa hidroxiprogesteron. Metabolizarea în continuare a progesteronului duce la formarea androstendionului și testosteronului care sînt convertiți în estrogeni.

Cea de a doua cale este specifică tecii interne și fazei proliferative a ciclului menstrual. Pregnenolonul este transformat în 17 hidroxipregnenolon și, apoi, în dehidroepiandrosteron. Dehidroepiandrosteronul este metabolizat în androstendion și testosteron și, de aici, se ajunge la estrogeni, [42 ; 58 ; 59].

Secrețiile steroizilor ovarieni variază ciclic, legate de etapele ciclului ovarian. Reglarea steroidogenezei depinde de hormonii gonadotrofi, de sistemul adenilciclază, CAMP, prostoglandine și de bagajul genetic al celulei secretoare. Stimulul direct de incitație al steroidogenezei este necunoscut (poate fi modificările presiunii parțiale a $O_2$ sau a nutriției locale) [1].

Pentru a fi protejați de o rapidă degradare, hormonii circulă legați de o proteină plasmatică SHBG (sex hormone binding globuline) [7 ; 11].

Metabolizarea estrogenilor se realizează în ficat, dar și testicului, placenta, glanda mamară, eritrocitele posedă enzime de degradare a estrogenilor. O primă cale de inactivare a estrogenilor ar fi transformarea estradiolului în estronă, apoi transformarea estronei în estriol în prezența progesteronului și eliminarea lui urinară.

Ajunși în intestin, o parte intră prin absorbție în circuitul enterohepatic, altă parte este eliminată prin tubul digestiv.



Scanned with OKEN Scanner

Ficatul, ca și placenta, ca și endometrul, realizează rapid o interconversiune a estrogenilor ($E_2 \rightleftarrows E_1$ Ryan și Smith) [31]. Progesteronul este produs, mai ales, de corpul galben. Secreția este controlată de LH, utilizînd la nivelul receptorilor celulari sistemul CAMP.

Steroidogeneza progesteronului începe tot de la acetat, colesterol care este transformat enzimatic în delta 5 pregnenolon și acesta în progesteron. După epuizare și inactivare în ficat și endometru se elimină ca pregnandiol în urină [31].

Androgenii au 19 atomi de carbon și derivă de la hidrocarbura ciclică androstan. Ovarul secretă androgeni în hil și corpul galben în cantitate mică. Două căi duc la sinteza androgenilor : una prin intermediul progesteronului, alta prin etapa intermediară dehidroepiandrosteron. Circulă legați de o proteină [2 ; 3 ; 56].

Ovarul mai secretă relaxină, care inhibă contracțiile uterine la gravide și relaxează ligamentele și, respectiv, simfiza pubiană la naștere, dar are și rol metabolic glucidic, protidic. Se mai descrie un polipeptid cu greutatea moleculară 12 000, numit INHIBINA, care ar controla secreția de FSH și LH (efect inhibitor).

Hormonii sexuali acționează pe întreg organismul feminin. Acesta este genetic format pentru un răspuns caracteristic. Acțiunea hormonilor sexuali se face, mai ales, pe organe și structuri specifice — organe țintă.

ESTROGENII — au acțiune în realizarea ciclului ovarian și menstrual, în dezvoltarea caracterelor sexuale feminine, în menținerea sarcinii și realizarea travaliului, inhibă timusul, stimulează suprarenala, pancreasul, determină o retenție de apă și natriu în organism. Au acțiune hiperglicemiată. Scad colesterolul seric și beta lipoproteinele. Stimulează sinteza proteinelor, depunerea calciului în oase. Reflexele condiționate pot fi întîrziate, precum și tonusul vagal crescut. Estrogenii ajută regenerarea epiteliului cutanat, epiteliul mucoasei gastrice, inhibă eritropoeza. Acționează specific pe hipofiză prin efectul de feed-back pozitiv și negativ. Condiționează maturarea axei hipotalamohipofizare. Pe endometru determină proliferarea mucoasei, creșterea vascularizației, a glandelor, a consumului de oxigen. În miometru crește concentrația apei și glucozei, precum și motilitatea. Epiteliul vaginal proliferează și se încarcă cu glicogen, mediul

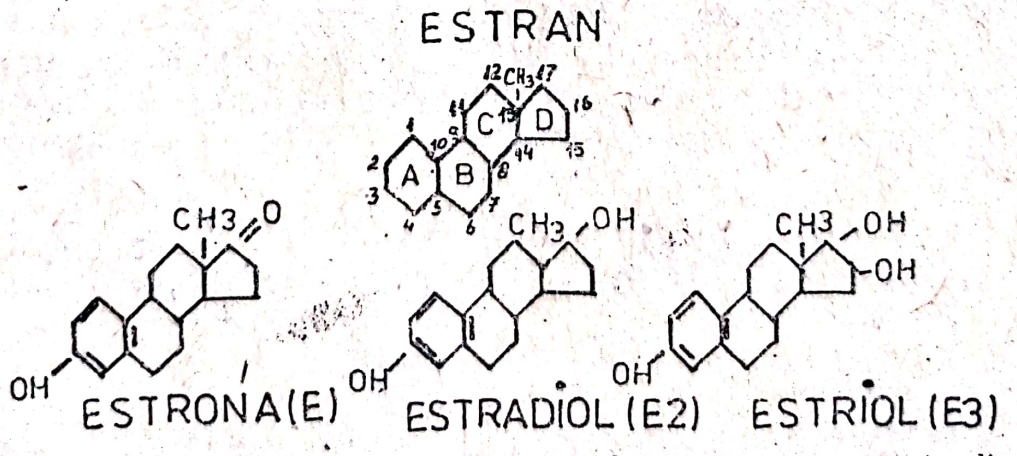



*Fig. 16.* Formulele structurale ale estranului și estrogenilor naturali (estrona, estradiolul și estriolul).

vaginal devine acid sub acțiunea estrogenilor. Colul uterin își crește secreția glandulară. Glerele cristalizează în ferigă, sînii își cresc canalele galactofore, areola se pigmentează la acțiunea estrogenilor.

PROGESTERONUL — intră în mecanismul de reglare a secreției hipotalamo-hipofizare. Ajută stocarea ocitocinei în hipofiza posterioară. Progesteronul transformă secretor mucoasa uterină (glandele endometrului se dilată, celulele se îmbogățesc în glicogen, se dezvoltă arterele spiralate, crește anhidraza carbonică). Sub acțiunea hormonului scade activitatea contractilă a miometrului, precum și excitabilitatea fibrei musculare.

Realizează descuamarea în placard a vaginului, scade indicele cariopicnotic și acidofil vaginal. Sînii își cresc proliferarea acinilor, glerele colului devin vîscoase.

Progesteronul scade lipemia și are efect anabolizant în special pe metabolismul proteic, crește excreția urinară de apă și de natriu.

Efectul termogen al progesteronului se exercită prin intermediul centrilor termoreglării hipotalamici, fiind responsabil de creșterea temperaturii după ovulație. Progesteronul scade libidoul, este slab anestezic și antireumatic.

ANDROGENII — dezvoltă caracterele sexuale secundare de tip masculin, reglează activitatea estrogenilor, ei fiind precursori. Stimulează libidoul, influențează secreția gonadotropă (în doze mici ar exercita un feed-back pozitiv, iar în doze mari negativ). Sînt hormoni anabolizanți, influențînd și metabolismul hidreoelectrolitic de maniera.mineralocorticoizilor [89].

Deși activitatea hormonilor sexuali implică foarte multe structuri ale organismului, organele genitale și sînul posedă cu predominență receptori specifici, dar și hipofiza, hipotalamusul, ovarul posedă receptori în acest sens. Receptorul membranar este influențat de molecula semnal și transmite informația mediului celular care reacționează adecvat.

Teoria celui de al doilea mesager admite adenilciclaza ca receptor membranar. Mesajul este transmis celui de al doilea mesager, care este (CAMP ; CGMP). CAMP imprimă în celulă sinteze sau degradări adecvate. Controlul CAMP este făcut și de fosfodiesterază și ionii de magneziu. Pentru hormonii sexuali (estrogeni, progesteron, androgeni), mecanismul de acțiune ar ocoli la început intervenția CAMP. Hormonul recunoscut de un spațiu membranar din celula țintă ajunge în citoplasmă, unde este legat de un receptor citosolic.

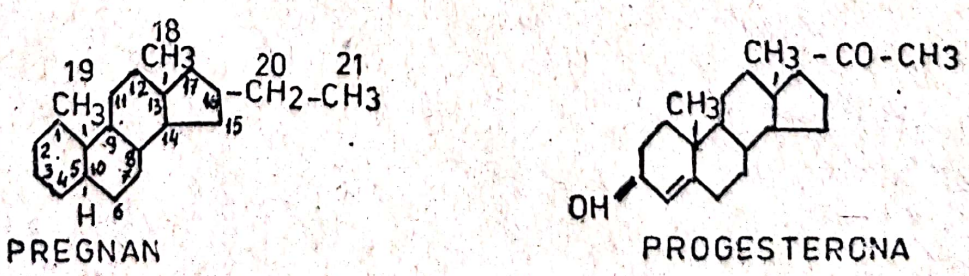



*Fig. 17.* Formulele structurale ale pregnanului și progesteronei.



Scanned with OKEN Scanner

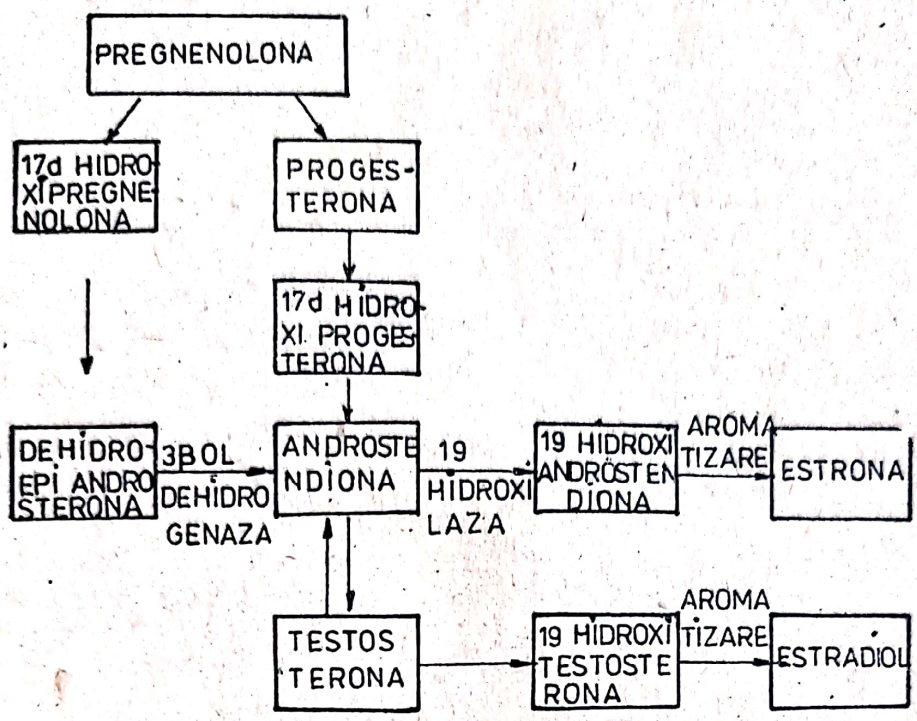



*Fig. 18.* Schema biosintezei și metabolismului androgenilor la nivelul ovarului (după Zander).

Complexul hormon-receptor citosolic este vehiculat spre nucleu, unde pătrunde desfăcîndu-se de receptor. În nucleu se cuplează cu un receptor nuclear și acționează pe sintezele de ADN-ARN mesager în scopul adecvat. ARN mesager va determina în ribozomul celular sinteze de proteine — enzime necesare. Concentrația receptorilor în organele genitale, sîni și alte structuri variază cu vîrsta femeii, cu ciclul menstrual. Estrogenii, ei înșiși, stimulează formarea de receptori pentru estrogeni și progesteron, spre deosebire de progesteron care diminuă numărul receptorilor estrogenici. Astfel, acțiunea progesteronului este marcată dacă, în prealabil, au acționat estrogenii, iar progesteronul scade efectul estrogenilor în țesuturi. Androgenii au receptori specifici în organele genitale, dar și în alte structuri.

Avînd în vedere prezența modificărilor importante în menopauză și pe ceilalți hormoni glandulari (hipofiză, tiroidă, suprarenală, pancreas, paratiroide etc.), vom descrie în esență fiziologia lor la femeia adultă înaintea perioadei climacterice.

### 2.1.9. STH (HORMONUL DE CREȘTERE — SOMATOTROP HORMONE, GROWTH HORMONE)

Acest hormon este sintetizat de hipofiză sub influența RH hipotalamic. Concentrația normală : 1—8 nanograme 1 ml plasmă. Are 190 aminoacizi și greutate moleculară 27 000, are specificități de specie. Mecanismul de acțiune implică CAMP. Hormon anabolizant, își exercită efectul de creștere pe cartilajul de creștere prin intermediul unei peptide-

somatomedina. Hormonul crește acizi grași liberi prin catabolism lipidic, este hiperglicemiant, determină retenția de natriu și apă în organism, potențează acțiunea prolactinei. Secreția este reglată prin mecanismul de feed-back. În hipotalamus se secretă un factor de eliberare, dar și de inhibiție.

Neurotransmițătorii implicați în secreția hormonului sînt de tip dopaminergic. L-Dopa descarcă hormonul [25].

### 2.1.10. TIREOTROPUL (TSH-THYROID — STIMULATING HORMONE)

Este hormon secretat de hipofiză, fiind o glicoproteină cu greutate de 28 000, formată din 200 aminoacizi. Controlează sinteza hormonilor tiroidieni. Secreția lui variază în timpul zilei și nopții. Cel mai înalt nivel este dimineața. Reglările secreției se fac tot prin mecanismul de feed-back. Centrul hipotalamic al TRH este influențat de emoții, de frig, oboseală etc. [25].

### 2.1.11. ACTH (ADRENO-CORTICO-TROPHIC-HORMONE)

Este un polipeptid format din 39 acizi aminați, cu greutate moleculară 4 567. Este secretat de celulele bazofile ale hipofizei.

Secreția este mai scăzută dimineața. ACTH acționează pe corticosuprarenală, stimulînd steroidogeneza cu eliberarea cortizonului și a androgenilor suprarenali. Mecanismul de acțiune implică sistemul adenilciciază — CAMP. Reglarea secreției prin mecanismul de feed-back este dictată de glucocorticoizi (cortizonul fiind elementul activ al feed-backului negativ). Există în stress o reglare rapidă a secreției, probabil prin intermediul hipotalamusului.

### 2.1.12. HORMONUL MELANOTROP, MSH (MELANOCYTE STIMULATING HORMONE)

Este greu de crezut că la om îl secretă lobul intermediar care este rudimentar. Sînt cunoscute două peptide, alfa MSH și beta MSH, cu rol în stimularea melanocitelor pentru sinteza pigmentului melanofor. La om s-a evidențiat doar beta MSH.

### 2.1.13. HORMONII TIROIDIENI

Iodul, captat de glanda tiroidă și încorporat în tirozina moleculei de tireoglobulină, duce la formarea în celulele tiroidiene de monoiodotirozină (MIT), apoi de diiodotirozină (DIT).

MIT + DIT formează triiodotironina ($T_3$). DIT + DIT formează tiroxina ($T_4$). Transportul plasmatic al hormonilor tiroidieni ($T_3$, $T_4$) se face,

în cea mai mare parte, fiind legați de o proteină (Tyroxine-Binding-Globuline). Pentru efectul la nivelul tisular este necesară trecerea în celulă a lui $T_3$, $T_4$, respectiv a fracțiunii libere. Fracțiunea legată de proteine este rezerva de hormon la care apelează organismul în caz de necesitate.

Puterea de legare a hormonului de proteine crește în prezența estrogenilor și scade în prezența androgenilor, glucocoticoizilor. Ficatul joacă rol important în metabolizarea hormonilor.

Hormonii tiroidieni catalizează oxidoreducerea celulară, cresc metabolismul bazal, catabolizează lipidele și proteinele, activează degradarea insulinei, influențează creșterea și dezvoltarea organismului, maturarea sistemului nervos, favorizează procesul de sexualizare. Reglarea secreției hormonilor tiroidieni se face prin mecanismul de feed-back, implicînd hipotalamusul, hipofiza.

Prezența unei imunoglobuline stimulente (LATS-Long acting Thyroide Stimuline), probabil hipofizară, a lămurit în parte etiologia bolii Basedow [25].

## 2.1.14. HORMONII PARATIROIDIENI

Parathormonul eliberat de paratiroide mobilizează calciul din oase și crește eliminarea renală a fosforului. Parathormonul stimulează activitatea osteocitelor care determină osteoliza. Prin această acțiune se eliberează calciul, ortofosfatul, citratul, magneziul, hidroxiprolina, permanent se formează os nou și se lizează cel vechi.

PTH inhibă la nivelul tubului renal resorbția de fosfor și natriu, acțiune controlată prin sistemul CAMP. Hormonul crește absorbția calciului în tubul digestiv, printr-un mecanism indirect, respectiv prin stimularea sintezei renale de vitamină $D_3$, care ar avea rol în această absorbție. Concentrația calciului și magneziului plasmatic reglează secreția de hormon prin mecanismul de feed-back [25]. PTH formează un cuplu de acțiune cu calcitonina, hormon hipocalcemiant secretat de tiroidă. Calcitonina (hormon cu 32 aminoacizi și greutatea moleculară 3 200) posedă doi receptori specifici de acțiune, osul și rinichiul, și este secretată în celulele parafoliculare tiroidiene.

## 2.1.15. CHOLECALCIFEROLUL (VITAMINA $D_3$)

Vitamina $D_2$ este numită ergocalciferolul, iar tachisterolul este notat $AT_{10}$. Pentru om aportul alimentar de vitamină D este redus. Sursa tegumentară ultraviolet dependentă este cea principală. Vitamina D elaborată la nivelul pielii (De Luca) este transportată cu ajutorul unei proteine la ficat și rinichi, unde apare produsul 1,25 $(OH)_2D_3$ (1,25 dehi-

droxicholecalciferol), care stimulează în intestin absorbția calciului. Pe os are acțiune permisivă pentru hormonii reglatori ai calcemiei, pe rinichi crește absorbția calciului și fosforului.

Homeostazia calciului și fosforului este asigurată de intestin, rinichi, os (sub acțiunea PTH, calcitoninei și vitaminei $D_3$).

Nevoile de calciu sînt de 1 000 mg/zi, iar excreția ajunge uneori la 150 mg/zi. Calcemia are valori medii de 10 mg/zi (4,5—5,5 mEq/l) [37].

## 2.1.16. HORMONII CORTICOSUPRARENALI

După efectele fiziologice au fost denumiți glucocorticoizii, mineralocorticoizii și sexoizii corticosuprarenali [10]. Pentru sinteza hormonilor corticosuprarenali este necesar colesterolul. Sub acțiunea ACTH, o serie de enzime rup catenele colesterolului, se ajunge la pregnenolon care, prin cascade enzimatice, duce la sinteza hormonilor corticosuprarenali.

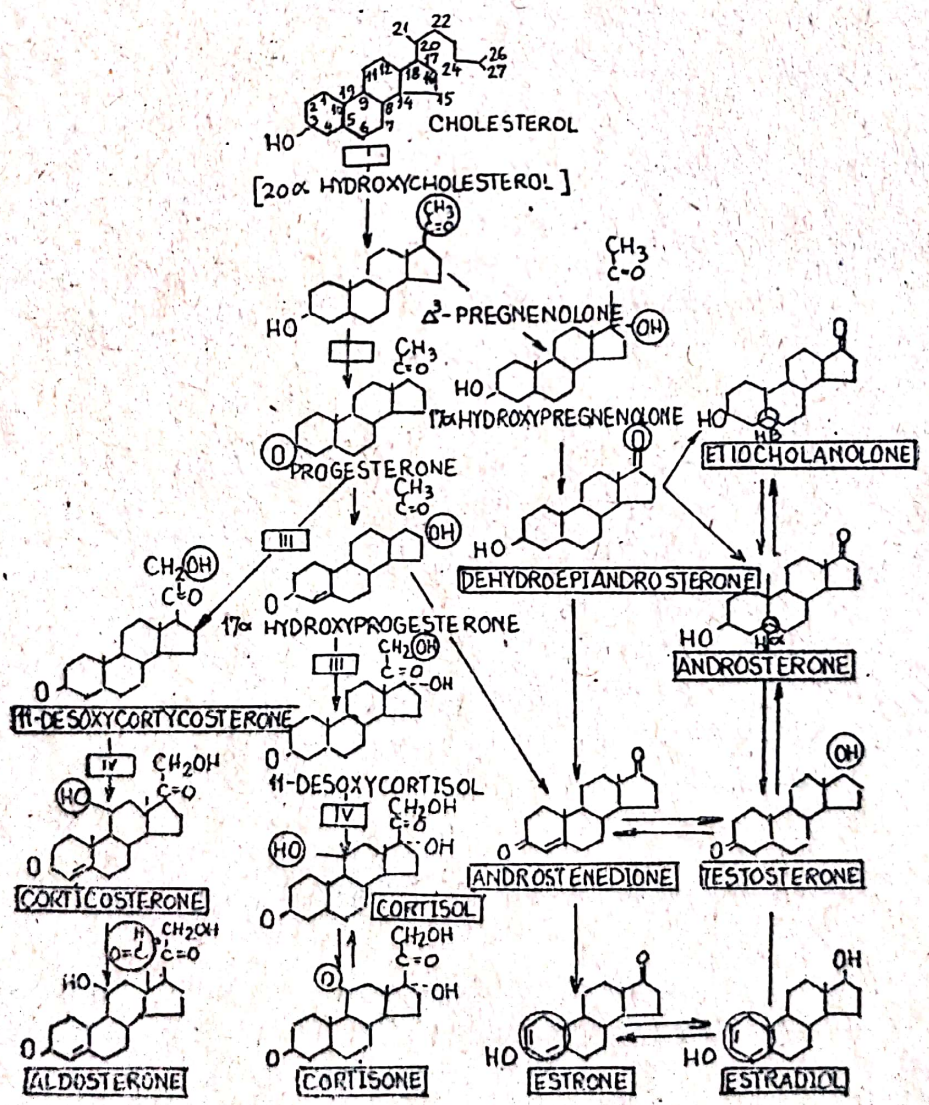



*Fig. 19.* Biosinteza hormonilor corticosuprarenali.

Răspunzătoare de sinteza glucocorticoizilor este zona fasciculată, iar a mineralocorticoizilor zona glomerulară. Androgenii se sintetizează în zona reticulată a corticosuprarenalei. Secreţia glucocorticoizilor (cortizol) este reglată prin mecanismul de feed-back, în care sînt implicate şi hipotalamusul, hipofiza. Cortizonul circulă legat de o proteină plasmatică, şi o cantitate mică liber, care este, de fapt, elementul activ biologic. La nivel celular, datorită structurii sale sterolice, ajunge în nucleu influenţînd sinteza ADN-ARN mesager în scopul adecvat. În ficat stimulează neoglucogeneza, inhibă sinteza de proteine, creşte glicoliza, diminuă utilizarea glucozei în celule, favorizează lipoliza, diminuă limfocitoza, eozinofilia, creşte neutrofilele, trombocitele. Hormonul are efect antiinflamator şi reduce reacţiile antigen-anticorp. Glicocorticoizii în exces cresc activitatea gastrică, catabolizează proteinele osoase, reţin sodiul.

## 2.1.17. MINERALOCORTICOIZII

Principalul hormon este aldosteronul. Dar, mai există dezoxicorticosteron (DOC) ; 18 hidroxicorticosteron (18 OH DOC). Hormonii mineralcorticoizii au rol în metabolismul apei şi sărurilor minerale. Aldosteronul intervine în retenţia de natriu la nivelul tubilor urinari. Controlul secreţiei îl face volemia şi concentraţia sanguină a ionilor de sodiu şi potasiu. ACTH participă, în puţină măsură, la reglarea secreţiei lui.

## 2.1.18. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ

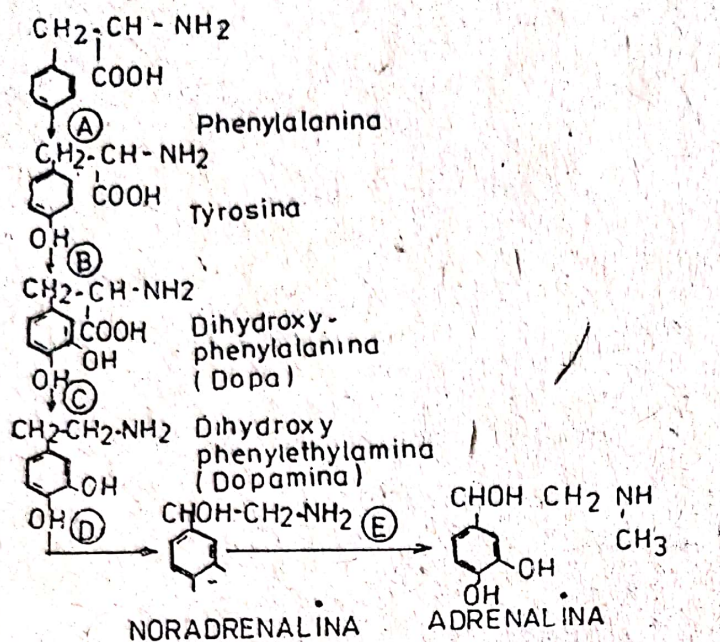
Variaţiile volemiei şi ale presiunii sanguine acţionează pe zonele baroreceptoare ale arterelor aferente glomerulare şi stimulează celulele juxtaglomerulare vecine care secretă renină (reducerea presiunii în vase creşte secreţia de renină). Prin interacţiunea reninei cu hipertensinogenul hepatic ia naştere angiotensina I apoi II, ce stimulează direct sinteza şi eliberarea de aldosteron la nivelul zonei glomerulare a corticosuprarenalei. Concentraţia natriului în tubul contort distal este un stimul pentru celulele specializate în secreţia de renină şi respectiv aldosteron.

S-a dovedit că ionul de potasiu diminuă secreţia de aldosteron. Transportul aldosteronului în sînge se face, în cea mai mare parte, combinat cu proteine. Aldosteronul în exces determină retenţia de natriu, dar se pierde potasiu. Retenţia de natriu este însoţită de creşterea lichidelor extracelulare. Aldosteronul creşte şi răspunsul peretelui vascular la aminele presoare, probabil prin retenţia în perete a sodiului. Există, se pare, o acţiune competitivă a progesteronului faţă de aldosteron în tubul renal.

Hormonii sexoizi ai corticosuprarenalei se sintetizează în zona reticulată. Predomină androgenii, foarte puţini estrogeni şi progesteron. Principalii androgeni sintetizaţi sînt Dehidroepiandrosteronul şi Androstendionul. Secreţia este foarte puţin stimulată de ACTH.



Scanned with OKEN Scanner




A - Phenylhydroxylasa

B - Tyrosinhydroxylasa

C - DOPAdecarboxylasa

D - Dopamina-β-hydroxylasa

E - Phenylethanolamina - N-methyltransferasa

*Fig. 20.* Sinteza catecolaminelor medulosuprarenale.

## 2.1.19. HORMONII MEDULOSUPRARENALI

Acești hormoni sînt reprezentați de adrenalină și noradrenalină (catecolamine). Calea de sinteză pleacă de la fenylalanină și după etape succesive ce cuprind și tirozina, dopamina se ajunge la noradrenalină — adrenalină.

Catecolaminele sînt stocate în celulele medulosuprarenalei sub formă de complexe de proteine solubile ;

La trecerea unui influx nervos și în prezența calciului are loc eliberarea catecolaminelor. Metabolizarea lor duce la acid vanilmandelic. Pot fi inactivate prin degradare enzimatică (monaminoxidaze).

Catecolaminele, în funcție de receptorul pe care acționează (alfa sau beta), produc excitație sau inhibiție în relație cu compoziția în acești receptori ai structurii implicate. Se mai descrie efectul lipolitic și glicogenolitic al adrenalinei. În condițiile de stress catecolaminele se secretă în exces.

## 2.1.20. PANCREASUL ENDOCRIN

Este format din celule ce constituie insulele lui Langerhans specializate în sinteza de hormoni : 75% din celule secretă insulină ; 20% glucogon ; 5% din celule secretă gastrină, secretină, somatostatin. Insulina este un polipeptid cu greutatea moleculară 6 000, format din 51 aminoacizi. Există o specificitate de specie a insulinei. Eliberarea granulelor de insulină din celule se face în prezența calciului. Antigenitatea insulinei este importantă pentru dozarea ei radioimunologică.

Valorile insulinei plasmatice sînt în jur de 5—20 microunități/ml plasmă. Acțiunea ei pe receptorul membranar face posibilă pătrunderea în celulă a glucozei și aminoacizilor. Mecanismul de acțiune implică CAMP. Hipoglicemia, care apare sub acțiunea insulinei, este datorată atît pătrunderii glucozei în celulă, dar și datorită inhibiției glicogenolizei



Scanned with OKEN Scanner

și a neoglucogenezei. Nivelul glicemiei controlează secreția de insulină. Hormonul somatotrop, cortizonul, lactogenul placentar sînt cunoscuți ca hormoni diabetogeni și prin acțiunea lor pe insulină. Estrogenii și progesteronul cresc secreția de insulină.

Glucagonul produce hiperglicemie (stimulează glicogenoliza), inhibă glicogenosinteza, stimulează neoglucogeneza). Acțiunea sa se realizează prin CAMP. Secreția glucagonului este reglată de glicemie.

Pancreozimina secretată în tubul digestiv stimulează secreția glucagonului.

## 2.1.21. SEROTONINA

A fost denumită așa de Green, în anul 1984. Este vasoconstrictor din ser. Triptofanul și 5-hidroxitriptofanul sînt precursorii serotoninei. Se produce în celulele enterocromofine intestinale, în sistemul nervos central în mastocite, splină, ficat, tiroidă, piele etc. Trombocitele o depozitează și vehiculează în organism.

Concentrația ei este foarte mare în epifiză, creier. Serotonina intervine în activitatea musculară scheletică, în activitatea cerebrală și psihică în hemostază, în fiziopatologia durerii, reacțiile alergice etc. Intervine în reglarea funcției gonadotrofe hipofizare.

Hipotalamusul și substanța reticulată cerebrală conțin receptori sensibili la serotonină [25].

## 2.1.22. PROSTAGLANDINELE

Derivați ai acidului arahidonic, denumirea le-a fost dată de Von Euler (care a considerat acest principiu activ secretat de prostată). Astăzi se știe că toate structurile organismului pot secreta prostaglandine. Principalele prostaglandine au fost notate $PGE_1$, $PGE_2$, $PGE_3$, $PGF_2$, alfa, $PGF_3$ alfa. Unele prostaglandine au efect de contracție, altele de inhibiție pe musculatura uterină. Prostaglandinele intervin în vasoconstricție și vasodilatație, în secreția sucului gastric, în contracția mușchiului neted, în dilatarea colului uterin din travaliu, în apariția și eliminarea sîngelui menstrual etc. Făcînd o analiză a celor arătate anterior, putem afirma existența unei corelații între sistemul endocrin diencefalohipofizar-ovarian și alte sisteme hormonale.

Hormonii tiroidieni, suprarenali și gonadici exercită un retrocontrol pe toți hormonii hipotalamo-hipofizari, fie printr-un feed-back pozitiv sau negativ. De obicei, recontrolul este specific. Există și excepții (ACTH stimulează corticosuprarenale și, deci, și sinteza de androgeni care, la rîndul lor, nu inhibă secreția de ACTH). Estrogenii cresc puterea de legare de proteine a cortizolului și hormonilor tiroidieni, reducînd astfel fracția liberă biologic activă.

Dar, majoritatea corelațiilor se fac prin intermediul hipotalamusului (eliberarea de RH), care are legături cu întregul sistem nervos și endocrin [96].



Scanned with OKEN Scanner

## 2.2. DETERMINISMUL NEURO-HORMONAL AL MENOPAUZEI

Perioada climacterică, așa cum am arătat, reprezintă etapa regresivă involutivă a vieții sexuale la femei. Scade pînă la dispariție fertilitatea, deoarece ovarul își încetează activitatea germinativă.

Se produc modificări involutive pînă la anulare a funcției ciclice hormonale diencefalo-hipofizo-ovariană.

Determinismul climacteriului ar consta în epuizarea rezervei fixe de foliculi ovarieni capabili de maturare și activitate secretorie ciclică, însoțind o perturbare în activitatea centrilor nervoși infundibulotuberieni și a relațiilor acestora cu etajele superioare nervoase și inferioare neuroendocrine. Fenomenul se produce în contextul legilor biologice de involuție a organismului cu vîrsta conform codului genetic, dacă, bineînțeles, o patologie sau alt factor nu a tulburat evoluția și involuția naturală.

Trautmann a enunțat ipoteza scăderii excitabilității diencefalice ca factor determinant al menopauzei, aducînd ca argument și faptul că simptomatologia clinică a climacteriului se aseamănă cu unele stări patologice diencefalice.

Sub raport ponderal, ovarele scad gradat după vîrsta de 30 de ani, ajung astfel la 5 g (60 ani) de la 12—15 g cît aveau în viața de activitate plină genitală. Foliculii ovarieni scad și ca număr și ca structură, greutate și funcție. Lipsa lor este înlocuită în ovare cu un țesut fibros. Fenomenele acestea se accentuează rapid după 45 de ani și se observă că de la această vîrstă foliculii rămași își scad pînă la dispariție sensibilitatea la hormonii hipotalamo-hipofizari. Scăderea numărului foliculilor și a greutății lor determină și scăderea activității ovariene hormonale. Secreția de estrogeni scade cu vîrsta, dar continuă să fie prezentă și suficientă pentru inițierea mecanismelor de feed-back reglator în secreția hipotalamo-hipofizară cu apariția ovulației și menținerea caracterelor feminine.

În jurul vîrstei de 45 de ani secreția estrogenică ajunge la un nivel critic, încît estradiolul circulant nu mai poate declanșa totdeauna mecanismul de feed-back pozitiv pe hipotalamus în vederea secreției de RH pentru LH care ar determina maturarea foliculului ovarian și ponta ovulatorie. Astfel apar ciclurile anovulatorii din premenopauză și nu se mai formează corpul galben și progesteronul. În aceste cazuri, sursa mică de progesteron devine CSR. și există o hiperestrogenie relativă (prin lipsă de progesteron), cu toate că valorile estrogenilor sînt scăzute comparativ cu cele din perioada de maturitate sexuală. Faza de premenopauză (45—50 ani), numită hiperestrogenică, se referă la hiperestrogenia relativă, ci nu la valorile absolute ale estrogenilor. Sporadic se întîlnește și o hiperestrogenie absolută determinată de secreții ovariene și extraovariene.

Estrogenii scad în continuare, astfel că în jurul vîrstei de 50 de ani producția ovariană este foarte mică. Valorile acestea scăzute nu mai reușesc să-și exercite rolul de inițiere a mecanismelor reglatoare în secre-



Scanned with OKEN Scanner

ția axei hipotalamo-hipofizare-ovariene și, astfel, se instalează amenoreea (respectiv menopauza propriu-zisă). Lipsa feed-backului negativ (inițiat și determinat în mod normal de estrogeni) atrage după sine hipersecreția de FSH (a cărui valoare crește de 10 ori față de normal) și o creștere mică de LH. Acești hormoni hipofizari suprasolicită rezervele funcționale ovariene și precipită epuizarea organului. Foliculii ovarieni existenți se maturizează dezordonat, ei reușesc să secrete o cantitate minimă de estrogeni. LH, și el crescut, determină uneori luteinizarea tecii foliculare, atrezii foliculare precoce și hipertecoză. Sîntem în etapa de menopauză propriu-zisă, caracteristică hormonal prin hipoestrogenie și hipergonadotrofie.

De fapt, hipergonadotrofia a început din etapa de premenopauză.

Deoarece hipersecreția gonadotrofilor poate iniția în ovare hipertecoză (Plate) — creșterea activității estrogenice a hilului ovarian (Te Linde) și hiperplazia stromei corticale ovariene (Botella) — ea poate duce la un efect cumulativ estrogenic, cu existența în cazuri rare, pe perioade scurte de timp, a unor valori estrogenice absolute, crescute în premenopauză sau menopauză. Dar, și fără prezența acestor modificări ovariene, estrogenii continuă să fie prezenți în circulație încă multă vreme datorită conversiunii periferice a androstendionului în estrogeni, în special conversiunea în țesutul gras [2].

Androstendionul provine din corticosuprarenală și din țesutul interstițial al compartimentului stromal ovarian biciuit de hormonii gonadotrofi circulanți. Originea lui ovariană este demonstrată de nivelul mare în menopauza normală, față de menopauza consecutivă ovarectomiei bilaterale [4]. Cu timpul, structurile hipotalamo-hipofizare și ovariene își micșorează din ce în ce mai mult secreția hormonală pînă la relativă dispariție. Se instalează faza post-menopauzală hipohormonală, ce durează în medie 10 ani după menopauza propriu-zisă, între 50—60 de ani [3 ; 87 ; 96].

Pe plan morfofuncțional, premenopauza se caracterizează prin cicluri disovulatorii și anovulatorii, prin o hiperfoliculinemie relativă rar absolută, ce duce la tulburări de ciclu menstrual, dar nu se observă fenomene de involuție organică a feminității. Frecvent apar ovarele sclerochistice. În această perioadă apar și tulburări neurovegetative și psihice. Cealaltă fază, respectiv menopauza, înseamnă de fapt oprirea definitivă a menstruațiilor și un tablou clinic ce reflectă lipsa estrogenilor (valuri de căldură, osteoporeza), dar și un sindrom psihic nespecific (insomnie, depresiune, anxietate).

În post-menopauză involuția este prezentă în multe sectoare ale organismului cu predominență în aparatul reproducător. În 1975, Scherman și Karneman, în Anglia, ocupîndu-se de schimburile endocrine în premenopauză, au arătat că funcția foliculilor ovarieni este scăzută în această perioadă și scade treptat cu vîrsta, astfel că secreția de androstendion și estradiol scade. Odată cu descreșterea estradiolului, așa cum am arătat și anterior, crește FSH și LH.

Autorii relatează că, în mod normal, maturarea foliculilor ovarieni se produce în cohortă (mai mulți foliculi). Secreția tuturor acestor foliculi reușesc să dea nivelul de estradiol care să declanșeze mecanismele de feed-back negativ și pozitiv pentru FSH și LH. Nivelul de estradiol



Scanned with OKEN Scanner

determină însăşi dezvoltarea pînă la capăt a foliculului ovarian. Lipsa estrogenilor face imposibilă maturarea definitivă a foliculului. FSH hipofizar, prin acţiunea sa pe membrana foliculară, induce o afinitate a receptorilor pentru estrogeni, făcînd capabile celulele foliculare să concentreze (cu predilecţie estradiolul).

Estradiolul concentrat în folicul, el însuşi stimulează foliculul să se dezvolte şi să secrete hormoni [96].

Estrogenii influenţează şi producerea de INHIBIN (proteină-hormon) cu specificitate de inhibiţie a FSH, nu a LH. Cu vîrsta cohorta de foliculi ce se maturează scade şi prima manifestare este scăderea estrogenilor (a estradiolului).

Karneman a dovedit acest fapt prin probe radioimunologice. Astfel, a fost ilustrat dublu control al feed-back-ului pentru FSH şi creşterea FSH cu vîrsta prin scăderea inhibinului şi a estrogenilor. FEED-BACK major şi demonstrat pentru LH este steroid. Deoarece s-a dovedit că inhibinul scade primul în premenopauză, el poate fi un mecanism de control important în prima fază a premenopauzei decît estrogenii. Astfel, prima manifestare clinică a premenopauzei este scurtarea ciclului menstrual. Cînd ciclul nu este anovulator se scurtează la început faza foliculinică la femeia ce trece de 40 de ani de la 14 la 10, apoi la 8 zile. Faza luteală este în jur de 12—15 zile, ciclul total durează 20—23 zile. Scurtarea este dată la început de FSH care creşte datorită scăderii inhibinului, FSH crescut dezvoltă rapid o cohortă de foliculi şi reuşeşte să crească cantitatea de estradiol necesară declanşării pik-ului de LH. Dar, numărul foliculilor scade şi, cu timpul, estradiolul nu mai poate determina declanşarea LH în vederea ovulaţiei, ciclurile devin anovulatorii.

Secreţia bazală de LH se menţine şi creşte uşor stimulînd stroma ovariană care produce androstendion, care se transformă în estronă în ţesuturile periferice şi, astfel, continuă prin estronă (hormonul estrogenic al menopauzei) stimularea receptorilor estrogenici.

Reducerea numărului de foliculi ovarieni după 45 de ani este asociată deci cu descreşterea inhibin-proteinei (cauză primară a creşterii FSH) şi a estrogenilor. Progesteronul este relativ normal şi arată prezenţa unui LH bazal normal. Atrezia progresivă foliculară face ca FSH să continue să crească, estrogenii să scadă şi de nivelul estrogenilor depinde acum dacă ciclul este ovulator sau anovulator. LH bazal creşte uşor şi el. Creşterea FSH şi a LH indică apropierea amenoreei (menopauza).

În ceea ce priveşte GnRH (gonadotrofin releasing hormone), s-a constatat prezenţa unui înalt nivel după menopauză. Ovarul, primul implicat în determinismul climacteriului, suferă procesul de atrezie cu atît mai precoce cu cît are genetic determinat numărul de foliculi ovarieni, primordiali, mai mic. Modificarea reacţiilor de reglaj a feed-bac-ului adecvat, determină maturizarea dezordonată a foliculilor cu consecinţele tulburării secvenţei de secreţie.

Sînt autori care susţin posibilitatea involuţiei caracteristice perioadei climacterice, atît a ovarelor, cît şi a axului hipotalamus-hipofiză, în acelaşi timp, sau axul precede în îmbătrînire ovarul, situaţie în care tulburările clinice ale menopauzei sînt estompate [96].



Scanned with OKEN Scanner

După 45 de ani lungimea medie a ciclurilor este mai scurtă ca la femeile tinere și este atribuită în general scurtării fazelor foliculinice. În ciclurile ovulatorii faza luteală este similară ca lungime și nivelele progesteronului sînt relativ apropiate de nivelele găsite la femeile tinere. În ciclurile anovulatorii faza progesteronică dispare. Există cicluri ovulatorii în care faza foliculinică și faza luteală este scurtată.

Episoadele de sîngerare vaginală neregulate, în faza de tranziție de la ciclurile menstruale normale la amenoreea menopauzală, reprezintă, de fapt, maturația nesistematică a foliculilor ovarieni cu sau fără ovulație. Potențialul de secreție hormonal al acestor foliculi este diminuat și variat.

Menstruația este precedată, uneori, de o maturație a foliculului cu o secreție limitată a estrogenilor și aproape normală a progesteronului, alteori sîngerarea vaginală este precedată de o scurtare, atît a fazei foliculinice și a fazei luteale, sau există numai o secreție de estradiol fără o creștere a secreției de progesteron. Se poate concluziona că în această perioadă de tranziție predomină în timp incitarea estrogenică a endometrului.

## 2.3. ENDOCRINOLOGIA PERIOADEI CLIMACTERICE A FEMEII

Studiile făcute prin dozări hormonale, prin examenul cito-hormonal vaginal și studiul ratei clerancelui metabolic hormonal (producere, metabolizare), demonstrează că steroidogeneza normală în foliculul ovarian, așa cum a mai fost descrisă, urmează următoarele căi (fig. 21).

În menopauză se constată următoarele :

### 2.3.1. STATUSUL OVULATOR ÎN CLIMACTERIU

Se admite că instalarea climacteriului corespunde scăderii treptate a numărului de foliculi ovarieni, care conduce la insuficiența ovariană. Astfel, după 45 de ani sarcina are o incidență scăzută și este extrem de rară după 50 de ani. Scăderea numărului de foliculi se face prin atrezie folliculară și are drept consecință declinul secreției de estrogeni și progesteron. Cu toate acestea, un număr de femei, statistic 23% cu vîrstă peste 50 de ani, au prezentat modificări histologice ce atestă prezența corpului galben, ceea ce sugerează că varietatea mare a sarcinii se datorește nu numai lipsei ovulației, ci și insuficienței corpului galben.

În premenopauză (perimenopauză) pot apărea frecvent (14%) cicluri anovulatorii, metroragii disfuncționale, datorită nivelelor variabile de estrogeni produși de foliculii ovarieni. Amenoreea (menopauza) apare cînd producția de estrogeni scade sub pragul necesar sîngerării endometriale.



Scanned with OKEN Scanner

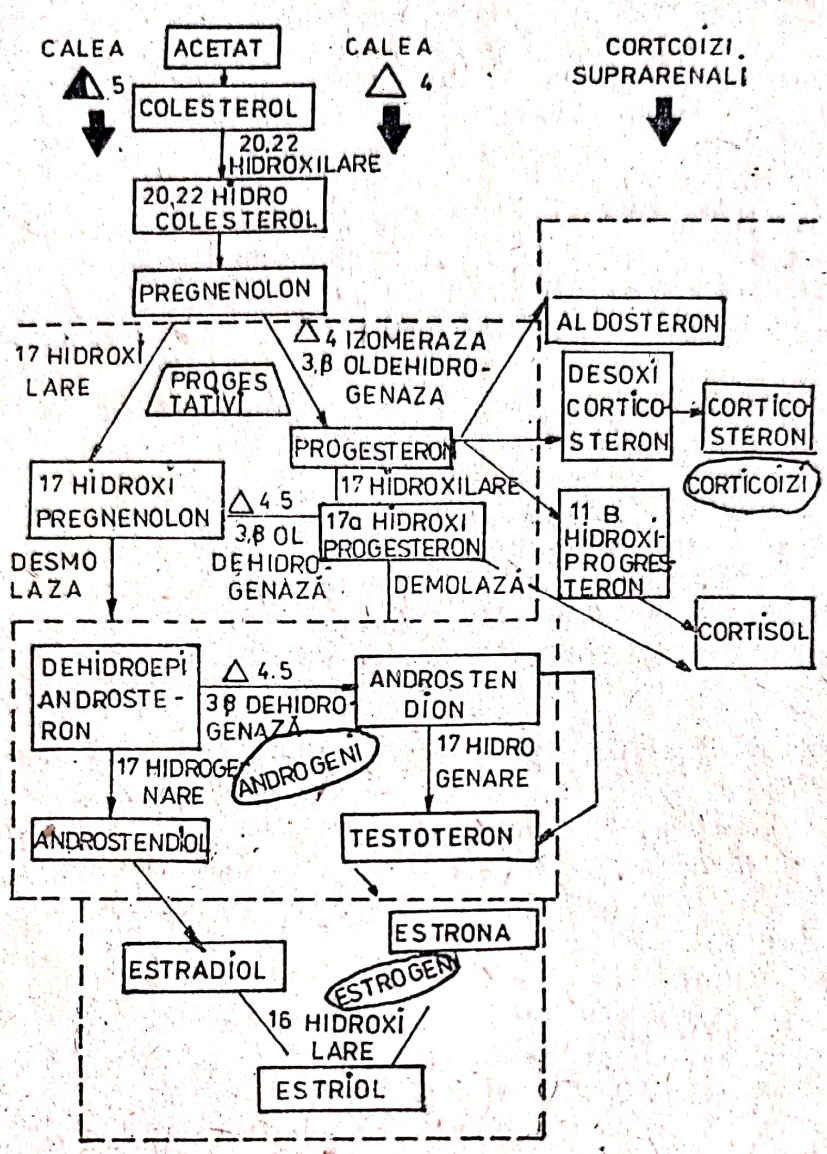



*Fig. 21.* Schema steroidogenezei (modificat după Șt. Milcu și colab. ; R. I. Darmfan ; J. Ufer).

## 2.3.2. STATUSUL ESTROGENIC ÎN PERIOADA CLIMACTERICĂ

Premenopauza (perimenopauza) este caracterizată de o mare variabilitate a homeostaziei endocrine. Această variabilitate poate marca și perioada post-menopauzală. Cu toate acestea, perioada climacterică se definește biochimic prin sinteza scăzută a estrogenilor și producerea excesivă de gonadotrofine. Cînd ovarul devine refractar (prin involuția lui) la stimularea gonadotrofinelor hipofizare, nivelul secreției estrogenice scade, iar hipofiza nefrenată secretă cantități excesive de gonatrofine.

Netter a observat că nivelul sanguin al gonadotrofinelor începe să crească puțin înainte de debutul menopauzei. Foliculii ovarieni, răspund înainte de instalarea menopauzei la incitațiile FSH și LH, dar nu pot



Scanned with OKEN Scanner

*TABELUL 1*

**Nivelurile plasmatice ale steroizilor sexuali la femeie (în pg/ml) în diferite circumstanțe (după S. E. Monroe ; K. M. Mennon)**

| Parametrul hormonal | În perioada de activitate genitală | | În perioada postmenopauzală (51–65 ani) | După ovariectomie (51–65 ani) |
|---|---|---|---|---|
| | Debutul fazei foliculare | Faza foliculară tardivă (F) sau faza luteală (L) | | |
| Estronă | 60 | 150–300 (F)<br>110 (L) | 50 | 50 |
| Estradiol | 40 | 330–700 (F)<br>200 (L) | 20 | 20 |
| Testosteron | 440 | — | 300 | 120 |
| Androsteron | 1 660 | — | 990 | 640 |
| Progesteronă | 310 | 11300 (L) | 190 | 180 |

întreține feed-back-ul negativ pe hipofiză. Cu timpul, foliculii pierd și acest răspuns la FSH și LH și se prăbușește sinteza estrogenică. Interesant este că modificările celorlalte glande endocrine sînt minore. În post-menopauză nivelul estrogenic scade continuu. Nivelul plasmatic al estradiolului scade cu aproximativ 80—90%, fiind în medie 12 pg/ml, în timp ce nivelul plasmatic al estronei în postmenopauză scade numai cu 50—70% față de premenopauză, fiind în medie de 30 pg/ml (56 ; 57). De asemenea, eliminarea medie urinară a estrogenilor de la $30{,}1 \pm 6{,}7$ μg/24 ore în timpul perioadei fertile scade în perimenopauză la circa 22 μg/24 ore, ca după un an de la instalarea menopauzei să ajungă la 13,2 μg/24 ore și în următorii cinci ani la 9,5 μg/24 ore. Unele studii arată că fracțiunea estrogenică cu cea mai mare eliminare urinară în perioada postmenopauzală este estriolul (6 μg/24 ore), urmată de estronă (1,5 μg/24 ore) și de estradiol (0,8 μg/24 ore) [50 ; 51 ; 55].

Alții susțin că fracțiunea ceă mai crescută este estrona. Estrogenii produși în postmenopauză provin din trei surse : structurile extrafoliculare ovariene, cortexul glandei suprarenale și sinteza extraglandulară din precursori, la periferie [18 ; 39]. Hormonul de menopauză ar fi estrona și sursa ei ar fi aromatizarea precursorilor în ficat, țesut gras, rinichi, suprarenale. Țesutul adipos ar face 40% din conversie.

### 2.3.2.1. ESTEROGENII OVARIENI.

Cu toată involuția foliculilor s-a demonstrat creșterea numărului celulelor stromale și hilare în menopauză, 61% din ovare prezintă numeroase celule stromale active și 71% din ovare prezintă celule hilare active [35 ; 36]. Celulele stromale și hilare secretă, în general, androgeni, steroidogeneza oprindu-se la steroizi $C_{19}$ (androstendion, dehidroepiandosteron, testosteron) și foarte rar se sintetizează estrogeni.

Studii care au cercetat nivelul steroizilor sexuali în condiții bazale, după stimularea cu ACTH ; HCG și frenări cu dexametazonă, concluzionează secreția ovariană de testosteron și androsteron.

#### 2.3.2.2. ESTEROGENII CORTICOSUPRARENALI

Corticosuprarenala secretă și ea un număr minim de estrogeni în menopauză [91].

#### 2.3.2.3. CONVERSIA EXTRAGLANDULARĂ A ANDROGENILOR

Această conversie reprezintă, de fapt, sursa principală de estrogeni în post-menopauză. Se sintetizează în cea mai mare parte estronă din androstendion prin aromatizare. Conversia periferică a fost calculată la 50 μg/24 ore. Conversia are loc în ficat, țesutul gras, hipotalamus, creier. Testosteronul este convertit în estradiol, pe cînd androstendionul în estronă.

Țesutul osos și fibroblaștii au, de asemnea, capacitatea de conversie [95].

### 2.3.3. STATUSUL GONADOTROFIC

În fazele de premenopauză (perimenopauză) și postmenopauză, nivelul gonadotrofinelor este mult crescut față de perioada cu cicluri menstruale normale. Trecerea de la normal la perimenopauză se face treptat. Inițial, peak-ul mediociclic la LH scade treptat în timpul ciclurilor ovulatorii concomitent cu nivelul progesteronului, în timp ce concentrațiile bazale ale LH și FSH sînt relativ normale.

Ulterior, ciclurile devin anovulatorii deoarece peak-ul de LH a scăzut mult. Într-o primă etapă, acum, crește nivelul bazal al FSH, în timp ce acela al LH rămîne relativ normal. Nivelul bazal al LH crește mult, mai tîrziu, estrogenii se prăbușesc. Creșterea nivelului gonadotrofinic se datorește dezinhibiției centrului hipotalamic ca rezultat al scăderii estrogenilor plasmatici.

Nivelul FSH crește de aproximativ 10 ori, iar al LH de aproximativ 3—7 ori față de perioada ciclurilor normale. Raportul LH/FSH la femeia în post-menopauză este de 0,7 (fiind 1 în secrețiile tonice din ciclurile menstrual normale și 2 în perioada ovulatorie). Prolactina ar scădea în postmenopauză corespunzător cu estrogenii [95].

### 2.3.4. NEUROHORMONII HIPOTALAMICI

După majoritatea autorilor, nivelul plasmatic al LH-RH este crescut în postmenopauză [95 ; 20 ; 32 ; 33], ca și al FSH-RH.



Scanned with OKEN Scanner

### 2.3.5. PROGESTERONUL

Nivelul plasmatic și excreția urinară sînt foarte scăzute după menopauză. Valorile corespund cu ale bărbatului. Valorile progesteronului plasmatic sînt 0,1—0,3 ng/ml. Secreția ar da-o corticosuprarenalele [25 ; 24].

Excreția urinară a 17-cetosteroizilor și 17-hidroxicorticoizilor nu este influențată major de instalarea menopauzei.

### 2.3.6. ANDROGENII

Valorile urinare ale testosteronului evaluate la 6 μg/24 ore și cele plasmatice de 266 pg/ml în perioada post-menopauzală diferă de cele estimate în cursul ciclului menstrual. Androstendionul și ceilalți precursori ai estrogenilor cresc în această perioadă. Aceste concluzii sînt rezultatul unor observații clinice, dozări hormonale și studii experimentale. Cîteva dintre acestea le descriem în paginile următoare [95 ; 24] :

Incubarea foliculului ovarian de premenopauză cu pregnenolon radioactiv (izotop) arată că peste 80% din substanța radioactivă este convertită spre 17-hidroxipregnenolon și dehidroepiandrosteron, androstendion și testosteron și, în final, prin aromatizare, se formează estrona și estradiolul 17 beta. În condiții experimentale identice, situația în țesutul ovarian postmenopauzal este diferită. Țesutul are o mică capacitate de transformare în alți steroizi a substanței izotope (pregnenolon), mai mică de 20% (66 ; 67). Incubația cu dehidroepiandrosteron duce la transformarea acestuia în androstendion și testosteron reacție care este reversibilă. Țesutul ovarian postmenopauzal a fost în cea mai mare parte inactiv în ceea ce privește transformarea acestor precursori în estrogeni [39 ; 76].

Androstendionul are origine corticosuprarenală sau din stroma ovariană [10]. Studiul frotiurilor citologice vaginale (Sommerville, pe 160 femei cu menopauză normală) a arătat prezența estrogenilor activi în cantitate mică încă 20 de ani după menopauză.

Un screening vaginal făcut pe 600 de femei la menopauză (în Anglia) demonstrează existența secreției hormonilor estrogeni mult timp după amenoreea climacterică la 25% din femei. Nivelul acestor estrogeni scade la peste 50% după corticosuprarenalectomie sau prin administrarea dexametazonei, substanță ce inhibă secreția hormonală corticosuprarenală.

Estrona se reduce, și ea, cu vîrsta post-menopauzei. Dozările radioimunologice ale estrogenilor plasmatici în perioada post-menopauzală arată următoarele cifre :

Estronă între 31,8—71 pg/ml ;
Estradiol 13—14,5 pg/ml ;
Estriol 9,5 pg/ml [8 ; 7 ; 6].

Activitatea gonadotrofilor hipofizari identificați în urina de menopauză de către Zondek, în 1929, arată prin dozări ulterioare că sînt crescuți în perioada de menopauză și post-menopauză.



Scanned with OKEN Scanner

FSH crește încă dinaintea perioadei climacterice. Femeile ce se apropie de menopauză au FSH crescut, estrogenii și progesteronul scăzuți, față de femeile în plină activitate genitală. Valorile estrogenilor, după menopauză, variază de la zi la zi, dar se mențin sub nivelul femeilor tinere (studiul a fost făcut la trei luni după amenoreea climacterică).

Curba secreției estrogenilor în post-menopauză are aspectul curbei după ovariectomie la o femeie tînără. Ovariectomia după menopauză are efect mic pe secreția estrogenilor, dar extirparea glandelor suprarenale are efect considerabil asupra secreției de estrogeni. Studii histopatologice au arătat că subiecții cu stromă ovariană hiperplazică au estrogenii mai crescuți, subliniind rolul stromei în secreția estrogenilor sau a precursorilor lor.

Grodin a demonstrat că estrogenul principal produs în postmenopauză este estrona [31] și derivă prin aromatizarea androstendionului secretat de corticosuprarenală (80%) și ovare (20%) [44]. Încă de acum 50 de ani, Zondek a postulat că androgenii ar fi o sursă posibilă de estrogeni. În 1937, Steinoch și Kun au găsit o creștere în estrogeni după administrarea de testosteron propionat. În 1956, West și colaboratorii au dovedit că androgenii circulanți sînt precursorii estrogenilor prin evidențierea estronei și estradiolului în urina femeilor adrenelectomizate și ovariectomizate după administrarea testosteronului. Acesta a fost convertit în estrogeni în țesuturile periferice (țesut gras, sîn, ficat).

Cantitatea de estronă formată în locuri extraglandulare depinde de doi factori : de cantitatea de androstendion produs și de puterea de conversiune a țesuturilor. Creșterea producției de androstendion se întîlnește în :

— Boala polichistică a ovarelor ;
— Hipotecoza ovariană ;
— Tumori endocrine ovariene și corticosuprarenale.

Creșterea gradului de conversiune a țesuturilor se întîlnește în :

— Țesuturile îmbătrînite ;
— Obezitate ;
— Boli hepatice.

O femeie tînără ovulatorie transformă circa 1,5% din androstendionul plasmatic în estronă. Homsell a găsit indicele de conversiune de 4% peste 60 de ani [80].

Femeia sub 40 de ani produce 2 mg androstendion pe zi și 30 mg estronă. Aceeași femeie, la 60 ani produce pînă la 80 mg estronă pe zi conversia fiind acum mare. Factorii de vîrstă și obezitate pot să fie aditivi, în sensul că o femeie în vîrstă, obeză, transformă androstendionul în estronă mai eficient ca o femeie tînără slabă. Normal, 90%, sau mai mult, din androstendionul plasmatic este extras din circulație la o singură trecere prin ficat.

La femei cu ciroză eficiența extracției scade pînă la 10% sau mai puțin. Femeile din perioada climacterică produc, în cea mai mare parte, estronă, în timp ce femeile cu ovulație produc estradiol. Principala sursă a estrogenilor este extragonadală. Secreția ovariană de estradiol la fe-



Scanned with OKEN Scanner

meile cu ovulație este ciclică cu un singur peak, înaintea ovulației, pe cînd la femeile la menopauză formarea estronei este aciclică, deoarece secreția androstendionului este aciclică.

În postmenopauză poate exista și o hiperestrogenie adevărată datorită unei hipertecoze (Plate), unei activități estrogenice a hilului, unei hiperplazii a stromei corticale. Faptul că estrogenogeneza nu este însoțită de o activitate complementară luteinică duce și la un efect cumulativ la niveluri chiar scăzute de estrogeni. Există în perioada climacterică, cu predominență în premenopauză, o serie de estrogeni metaboliți cathecholestrogeni. Ei sînt estrogeni ce au un OH la carbonul 2 și nu sînt recunoscuți de receptorii periferici, ca hormoni estrogeni, dar au efecte catecholaminice pe vase, sistem nervos.

Progesteronul a fost găsit scăzut postmenopauzal prin dozări radioimunologice 150 pg/ml și 100 pg/ml la femeile ovariectomizate, (femeia adultă cu cicluri ovulatorii are 3 ng/ml preovulator și 20 ng/ml peak-ul de la mijlocul fazei luteale) [84].

Testosteronul și androstendionul cresc în perioada menopauzei și postmenopauzei [12 ; 15].

Prin dozări radioimunologice, au fost găsiți în plasmă în următoarele concentrații :

— Femei sănătoase în plină activitate genitală : 53 ng% ml testosteron și 170 ng/ml androstendion ;
— Femei în menopauză fără bufeuri de căldură : 72 ng% ml testosteron și 230 ng/ml androstendion ;
— Femei în menopauză cu bufeuri : 62 ng% ml testosteron și 161 ng% ml androstendion [27].

Sursa de testosteron și androstendion este ovarul și corticosuprarenala.

Nu ar exista diferențe foarte mari între rata de producere a testosteronului la femei înainte și după menopauză. Există, sigur, o diferențiere a surselor. Sursa testosteronului circulant postmenopauzal este, în cea mai mare parte, ovariană. S-a observat că după ovariectomia din postmenopauză nivele de testosteron scad cu 60%. Se cunoaște, de asemenea, că 14% din androstendionul circulant este convertit în testosteron. În venele ovarelor din postmenopauză au fost descoperite creșteri mari ale testosteronului față de nivelele din sîngele venos ovarian din premenopauză. Toate acestea sugerează că ovarele postmenopauzale secretă direct testosteron. Implicate în această secreție sînt celulele hilare, celulele stromale sau hipertecoza ovariană. Stimularea acestor structuri o fac gonadotropinele hipofizare.

Interesant este că aceste structuri pot fi răspunzătoare și de secreția mică estrogenică.

În ceea ce privește dehidroepiandrosteronul se observă că în postmenopauză se reduce cu 60%. Scăderea marcată a dehidroepiandrosteronului reflectă alterarea secreției de androgeni adrenali și fenomenul a fost numit adrenopauză.

Determinările testosteronului în venele ovariene au creat supoziția că în postmenopauză secreția de testosteron este mai mare ca în menopauză. Către sfîrșitul postmenopauzei androgenii scad și ei. Se produce așa-numita andropauză (Albright). Un rol important în creșterea androgenilor în menopauză îl are scăderea estrogenilor.



Scanned with OKEN Scanner

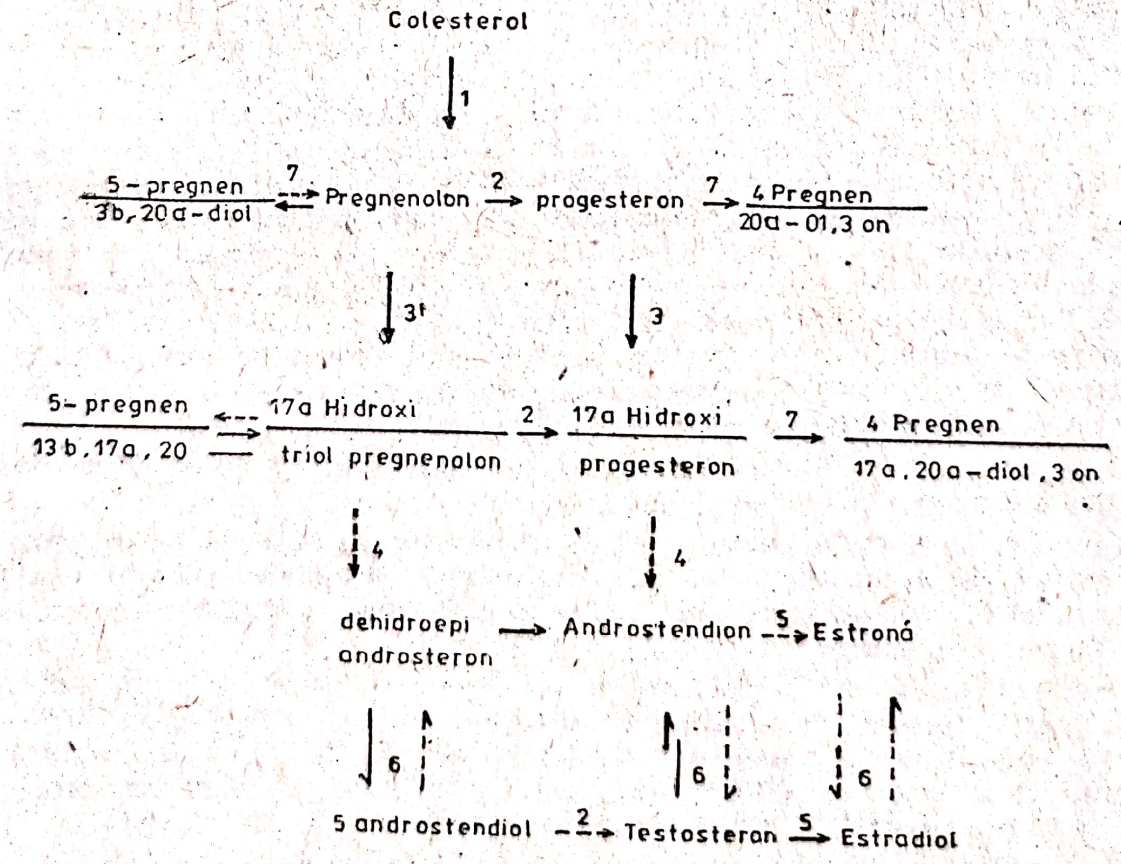
Hipoestrogenemia este un stimul pentru enzimele producătoare de androgeni din corticosuprarenală (Abraham).

Stimularea producerii androgenilor ovarieni în post-menopauză o fac gonadotrofinele în exces.

FSH și LH sînt semnificativ crescuți în menopauză și postmenopauză. FSH și LH cresc încă din perioada dinaintea climacteriului și creșterea se accentuează treptat în menopauză și postmenopauză.

Creșterea gonadotrofinelor este, în primul rînd, datorată scăderii estrogenilor, dar există substanțe antigonadotrope nesteroide care, și ele, par crescute în perioada climacterică. Acestea sînt prolactina, gonadoliberina, gonadostatina, endorfinele, substanța P. Gonadoliberina are, paradoxal, efecte antigonadotrofe prin scăderea receptorilor gonadici ai LH, inhibă steroidogeneza și dezvoltarea foliculilor ovarieni. Gonadostatina este o substanță peptidică inhibitoare a funcției gonadotrofe, poate diferită de inhibină. A fost pusă recent în evidență în ovar. Ea inhibă efectul gonadoliberinei, care, în mod normal, stimulează eliberarea de LH, ca și efectul gonadocrininei, substanță cu activitate de stimulare a eliberării de FSH și LH. Efectul inhibitor asupra funcției de reproducere al endorfinelor (opiaceele) este de mult cunoscut. Deși se cunoaște existența unui antagonism între prolactină și gonadotrofină, totuși prolactina ar avea un rol în sinteza progesteronului și estradiolului și crește sinteza în creier a gonadoliberinei.

Din punct de vedere hormonal, biosinteza se prezintă astfel :



1 — Clivarea lanțului colesterolului ; 2 — d 5 — 3 b hidroxisteroid dehidrogenază ; 3 — 17 a, hidroxilare (17 a hidroxilază) ; 4 — clivarea lanțului steroizilor cu $C_{21}$ (17 desmolază) ; 5 — aromatizarea steroizilor $C_{19}$ ; 6 — oxireducția (17 b hidrogenaza hidroxisteroizilor) ; 7 — 20 a reducerea.

Căile biosintezei steroizilor în ovarele din postmenopauză : sublinierea continuă reprezintă reacțiile enzimatice dovedite in vitro ; sublinierea întreruptă reprezintă reacțiile enzimatice care nu au fost dovedite in vitro.

— Premenopauză — a fost numită perioada hiperestrogenică, hipergonadotrofă și se caracterizează prin o maturitate incompletă a foliculilor ovarieni care nu realizează, în cea mai mare parte, transformarea progestativă și evoluează treptat spre atrezie. Pe plan hormonal, această perioadă se caracterizează prin schimbarea raportului : estrogeni/progesteron (respectiv o hiperfoliculinemie relativă și o insuficiență progesteronică).

Lipsa hormonilor steroizi produce o dereglare a mecanismelor feed-back de reglare cu modificarea funcției ciclice hipotalamo-hipofizare-ovariene. Lipsind retrocontrolul cibernetic, hipotalamusul și hipofiza răspund printr-o creștere a FSH și mai puțin a LH cu apariția óvarelor chistice foliculino-secretorii.

Ovulații sporadice și formări de corp galben de o calitate insuficientă pot avea loc. Hormonii hipotalamici (factorii de eliberare pentru LH și FSH) se modifică și ei. Hormonii din aria hipofiziotropă ce controlează secreția bazală de LH își continuă multă vreme activitatea și la un nivel crescut fiindcă feed-backul inhibitor estrogenic dispare. Hormonii hipotalamici din aria preoptică ce răspunde de secreția ciclică ovulatorie de LH dispar probabil prin involuția cu vîrsta a celulelor neurosecretorii răspunzătoare de secreție.

Lipsa secreției ovariene, cu predominență a progesteronului, pe lîngă dereglarea ciclică hipotalamo-hipofizo-ovariană și anularea transformării secretorie a endometrului, atrage și o perturbare a metabolismului hepatic al estrogenilor. Apare, astfel, o hiperestrogenemie relativă ce nu se datorește hiperproducției de estrogeni.

Chiar și în aceste condiții de defect de catabolism al estrogenilor, valorile lor rămîn, de foarte multe ori, insuficiente pentru a iniția mecanismul de feed-back.

De asemenea, trebuie amintit că pe perioade scurte de timp poate exista chiar o hiperestrogenemie absolută (prin secreția stromei ovariene, a hilului ovarian, a corticosuprarenalei).

FSH și LH, care încep să crească din această perioadă, epuizează, cu timpul, stocul fix de foliculi ovarieni.

— Menopauza — este de fapt rezultatul epuizării funcției endocrino-secretoare a ovarului, de obicei prin involuția locală, dar diminuarea la maximum a acestei funcții poate fi dată și de îmbătrînirea sistemelor de reglaj superior (cortex-sistem-limbic-hipotalamus-hipofiză). Menopauza este numită faza hipoestrogenică, hipergonadotrofă.

Producția de estrogeni ovarieni este foarte scăzută, dar nu dispărută. Ea nu reușește să aibă oscilații necesare pentru a iniția feed-backul în vederea producerii ciclului menstrual și ovarian. Deficitul maxim de



Scanned with OKEN Scanner

estrogeni și progesteron determină o hiperactivitate hipofizară gonadotrofă pentru FSH și LH, ca și o secreție crescută de ACTH care induce o creștere a producției de steroizi sexuali de către corticosuprarenală. Secreția de LH crescută stimulează glanda interstițială ovariană, cît și zona sexuală a corticosuprarenalei. Declinul biologic ovarian este continuu, secreția de estrogeni diminuă la maximum, iar cea de progesteron dispare, astfel că în post-menopauză ovarul mai secretă puțini estrogeni, cifric secreția de estrogeni ajunge să dea un nivel plasmatic de 20 pg/ml.

Sporadic, foliculii reziduali din ovar pot suferi influența FSH cu creșteri spontane ale nivelului estrogenilor plasmatici, pînă la 100—200 pg/ml, capabil să inițieze o sîngerare uterină în menopauză. Dar, sursa estrogenică este extragonadală, acești estrogeni formați extraovarian sînt biologic activi. Efectul lipsei estrogenilor este constatat aproape pe toate structurile estrogeno-dependente.

Acest efect este modulat sau mediat de prostaglandine și catecolamine. Nivelul scăzut de estrogeni afectează sinteza și degradarea catecolaminelor. Se pare că monaminooxidaza, enzimă ce reglează concentrația monoaminelor în creier este sensibilă la hormonii sexuali. Estrogenii, avînd efect monoaminooxidazo-inhibitor, catecolestrogenii pot inhiba competitiv degradarea normală a catecolaminelor circulante. Catecolaminele pot avea un rol semnificativ în secreția de LH, care este crescut în urina femeilor în această perioadă (Vignes, Loraine).

Însăși tulburările vasomotorii din menopauză (bufeurile) apar cu o simtomatologie ce caracterizează descărcările scurte și bruște de catecolamine (serotonina, adrenalina), ca și la privarea de estrogeni. Cunoscînd interrelația dintre estrogeni și aminele biogene (catecolestrogeni), ne putem explica parțial fiziopatologia bufeurilor. Fenomenele pot ceda la antiserotoninicele specifice (Deseril), care sînt utilizate în tratamentul migrenelor și metroragiile din climacteriu sau altă medicație anticatecolaminică [73].

— Postmenopauza (faza hipohormonală) — este perioada hipohormonală globală în care ovarele au involuat considerabil. De fapt, acest lucru se petrece către sfîrșitul acestei faze.

Lipsa hormonală se manifestă în toate sectoarele (sîni, tegumente, vulvă, col, uter, vagin, ovar).

Hormonii estrogeni prezenți la un nivel scăzut în această perioadă sînt secretați fie de corticosuprarenală, stroma corticală ovariană, hilul ovarian sau alte țesuturi. Seaunwhite (1965) consideră că orice element celular de origină mezodermală a țesutului ovarian în anumite împrejurări poate fi o sursă de estrogeni. Glandele suprarenale pot fi sursă directă de secreție sau ele secretă precursorii (androstendion) ce vor fi transformați în estrogeni (estronă) în alte țesuturi.

Conversia androstendionului în estronă este dublă față de cea în perioada de premenopauză și pare să dea întreaga producție de estronă. Cantitatea de estronă este mai mare la femeile cu țesut gras bine reprezentat, nefiind însă suficientă, în cele mai multe cazuri, să prevină osteoporoza și atrofia genitală. În această perioadă continuă secreția de androgeni de către ovar și suprarenală. Celulele hilului ovarian și celulele stromei ovariene sînt capabile să producă androgeni.



Scanned with OKEN Scanner

Eliberarea testosteronului și scăderea estrogenilor explică în parte trăsăturile de defeminizare și hirsutism observate la unele femei, precum și frenarea hipofizei gonadotrofe. Secreția de progesteron este dispărută, iar cea de gonadotropi dispare treptat. Estrogenii se mențin, și ei, la un nivel foarte scăzut: iar androgenii, bine evidențiați la început, scad către sfîrșitul perioadei postmenopauzale (60 ani).

În afară de hormonii sexuali, se constată, în perioada climacterică, modificări și din partea celorlalte glande endocrine, ce pot deveni uneori patologice. Loeser a evidențiat o secreție crescută de tireotrop hipofizar ca fiind răspunzătoare de unele hipertiroidii, dar foarte rar este realizată o hipertiroidie tipică. Hiperfuncția tiroidiană din climacteriu poate fi explicată și prin teoria lui Parhon (1940), care susține defrenarea tiroidei prin deficit de estrogeni.

ACTH hipofizar este (citat de Jones) cu valori crescute în perioada climacterică, fiind implicat în realizarea hipercoticismului din menopauză, dar creșterea hormonilor corticosuprarenalei și a precursorilor lor este stimulată și de LH hipofizar (Botella).

Hipercorticismul climateric predomină, în sensul producerii de hormoni androgeni și parțial estrogeni. Se poate realiza, în acest fel, un sindrom de virilizare (sindromul adreno-genital climacteric).

Suprarenalele cunosc o hipertrofie climacterică (și/la subiecții castrați), cu dezvoltarea așa-numitei zone sexuale X [16]. După Berger, ACTH ar avea efect de stimul și al secreției suprarenale de estrogeni.

Interesant este că țesutul mezenchimal retrorenal și al ligamentelor largi reprezintă, după Botella, o sursă accesorie de estrogeni, pentru că după suprarenalectomia bilaterală și castrare, stimularea gonadotrofă determină creșterea nivelelor sanguine de estrogeni. În ceea ce privește secreția glucocorticoizilor și a mineralocorticoizilor [25] sînt citate valori foarte variate de la o perioadă la alta, de cele mai multe ori crescute, rar scăzute în relație cu starea clinică a femeii din climacteriu. Menținerea unei secreții de bază normală amînă involuția organică caracteristică perioadei postmenopauzale. Hipersecreția glucocorticoizilor dă sindromul Cushing și obezitate, iar hipersecreția de DOC poate explica hipertensiunea climacterică.

De fapt, carența estrogenică determină instalarea unei hipertonii centrale, diencefalice, cu implicații pe secreția releasing hormonilor, astfel că, pe lîngă excesul gonadotrofinelor, al tireotropului, al ACTH, se produce și un exces de somatotrop (acromegalia climacterică).

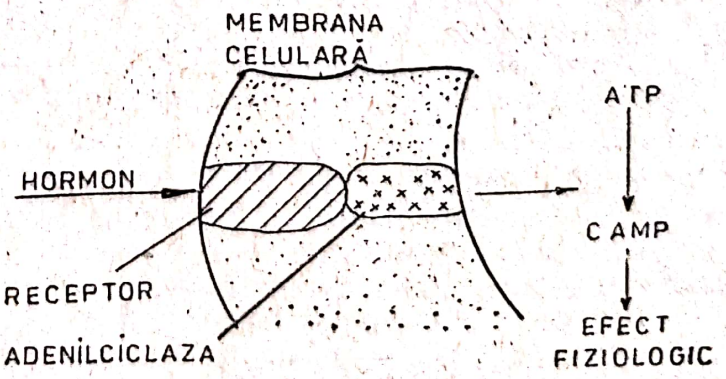



*Fig. 22.* Modelul acțiunii hormonilor proteici la nivelul celulei.

Hipersecreția somatotropă este implicată și în apariția diabetului în menopauză. Rolul estrogenilor în controlul funcției diabetogene este susținut și de Lawreance și Mandres. Administrarea estrogenilor ameliorează diabetul de menopauză. Se citează variat o creștere a parathormonului paratiroidelor și o secreție deficitară a insulinei pancreatice [37].

Glucagonul, calcitonina se modifică variat nesemnificativ pentru această perioadă în virtutea legilor generale de dezvoltare și involuție ale organismului. Hormonul melanotrop crescut explică, în unele cazuri, pigmentarea melanotropă. Hiperfuncția glandulară, explicată, în parte, prin hipertonia diencefalică, va fi expusă amănunțit la capitolul cu aspecte medicale ale menopauzei.

## BIBLIOGRAFIE


1. Abraham, G. E. ; Maroulis, G. B. : Effect of exogenous estrogen on serum pregnenolone, cortisol, and androgens in postmenopausal women. Obstet. Gynecol. 45 : 271, 1975.
2. Abraham, G. E. ; Lobotsky, J. ; Lloyd, C. W. : Metabolism of testosterone and androstenedione in normal and ovariectomized women. J. Clin. Invest. 48 : 696, 1969.
3. Adamopoulos, D. A. ; Loraine, J. A. ; Dove, G. A. (1971) : Endocrinological studies in women approaching the menopause. J. Obstet. Gynaecol. Br. Cwlth., 78, 62.
4. Aiman, J. ; Nalick, R. H. ; Jacobs, A. ; Porter, J. C. ; Edman, C. D. ; Vellios, F. ; MacDonald, P. C. : The origin of androgen and estrogen in a virilized postmenopausal woman with bilateral benign cystic teratomas. Obstet. Gynecol. 49 : 695, 1977.
5. Albright, F. ; Smith, P. H. ; Fraser, R. : A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Am. J. Med. Sci. 204 : 625, 1942.
6. Anderson, D. C. ; Yen, S. S. C. : Effects of estrogens on adrenal 3 Betahydroxysteroid dehydrogenase in ovariectomized women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43 : 561, 1976.
7. Anderson, D. C. : Sex-hormone-binding globulin. Clin. Endocrinol 3 : 69, 1974.
8. Baird, D. T. ; Guevara, A. (1969) : Concentration of unconjugated estrone and estradiol in peripheral plasma in nonpregnant women throughout the menstrual cycle, castrated and post-menopausal women and men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 29, 149.
9. Baird, D. T. ; Guevara A : Concentration of unconjugated estrone and estradiol in peripheral plasma in nonpregnant women throughout the menstrual cycle, castrate and postmenopausal women and in men. J. Clin. Endrocrinol. Metab. 29 : 149, 1969.
10. Baird, D. T. ; Uno, A ; Melby, J. C. : Adrenal secretion of androgens and estrogens. J. Endocrinol. 45 : 135, 1969.
11. Burton, R. M. ; Westphal, U. : Steroid hormone-binding proteins in plasma. Metabolism 21 : 253, 1972.
12. Bardin, C. W. ; Lipsett, M. B. : Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries. J. Clin. Invest. 46 : 891, 1967.




Scanned with OKEN Scanner

13. Benisch, B. M.; Toker, C.: The coexistence of an ovarian Brenner tumor and endometrial stromal sarcoma. Mi. Sinai. J. 40 : 689, 1973.
14. Nejamin, E.; Deutsch, S.: Plasma levels of fractionated estrogens and pituitary hormones in endometrial cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. 126 : 638, 1976.
15. Berger, J.; Keller, M. (1954): Oestrogenic effects during the menopause. Gynaecologia (Basel), 137, 250.
16. Bulbrook, R. D.; Greenwood, F. C. (1957): Persistence of urinary oestrogen excretion after oophorectomy and adrenalectomy. Br. Med. J., 1, 662.
17. Boivin, Y.; Richart, R. M.: Hilus cell tumors of the ovary: a review with the report of three new cases. Cancer 18 : 231, 1965.
18. Bolt, H. M.; Gobel, P.: Formation of androgens by human subcutaneous adipose tissue in vitro. Hormon Metab. Res. 4 : 312, 1972.
19. Burton, R. M.; Westphal, U.: Steroid hormone-binding proteins in plasma. Metabolism 21 : 253, 1972.
20. Bourguiganon, J.; Hoyoux, C.; Reuten, A.; Franchimont, P.: Urinary excretion of immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone-like material and gonadotropins at different stages of life. J. Clin. Endocrinol. Metab. 48 : 78, 1979.
21. Calanog, A.; Sall, S.; Gordon, G. G.; Southren, A. L.: Androstenedione metabolism in patients with endometrial cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. 129 : 553, 1977.
22. Calanog, A.; Sall, S.; Gordon, G.G.; Olivo, J.; Southren, A. L.: Testosterone metabolism in endometrial cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. 124 : 60, 1976.
23. Carmel, P. W.; Araki, S.; Ferin, M.: Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of gonadotropinreleasing hormone (GnRH). Endocrinol. 99 : 243, 1976.
24. Chakravanti, S.; Collins, W. P.; Forecast, J. D.; Newton, J. R.; Oram, D. H.; Studd, J. W. W.: Hormonal profiles after the menopause. Br. Med. J. 2 : 784, 1976.
25. Chiovschi, S.; Lungu, G.: *Principiile tratamentului hormonal în ginecologie și obstretrică*. Ed. Litera, București, 1981.
26. Cioltei, A.: *Steriltiatea la femei*. Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1979.
27. Collins, W. P.; Mansfield, M. D.; Alladina, N. S.; Sommerville, I. F. (1972). Radioimmunoassay of plasma testosterone. J. Steroid Biochem., 3, 333.
28. De Waard, F.; Pot, H.; Tonckens-Nanningna, N. E. (1972): Longitudinal studies on the phenomenon of post-menopausal estrogen production. Acta Cytol. (Balt.), 16, 273.
29. Doctor, H. E.; Peters, H. (1958): The vaginal smear in menopause. Indian J. med. Sci., 12, 618.
30. Emge, L. A.: Endometrial cancer and feminizing tumors of the ovary. Obstet. Gynecol 1 : 511, 1953.
31. Emment, Y.; Collins, W. P.; Sommerville, I. F. (1972): Radioimmunoassay of oestrone and oestradiol in human plasma. Acta Endocrinol. 69, 567.
32. Eskay, R. L.; Mical, R. S.; Porter, J. C.: Relationship between luteinizing hormone releasing hormone concentration in hypophysial blood and luteinizing hormone release in intact, castrated and electrochemically stimulated rats. Endocrinol. 100 : 263, 1977.



Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 3

# MODIFICĂRILE METABOLICE MAJORE ÎN PERIOADA CLIMACTERICĂ

## 3.1. METABOLISMUL LIPIDIC

În perioada climacterică se constată o creștere a concentrației colesterolului seric și a altor lipoproteine sanguine, cu o tendință la obezitate și ateroscleroză.

Lipidele sînt substanțe complexe, care conțin acizi grași saturați sau nesaturați. Principalele lipide din organismul uman sînt colesterolul, trigliceridele, fosfolipidele, cefalinele, sfingomielinele, lecitinele.

Ele sînt dispuse fie la nivel tisular, fie în sînge sub formă de lipoproteine. Lipidele lipoproteice conțin acizi grași esterificați. Spre deosebire de aceștia, în sînge circulă, legați de albumină, acizi grași liberi (AGL), care sînt neesterificați.

Lipoproteinele sînt formate din lipide combinate cu proteine, numite apoproteine. În funcție de compoziția în aminoacizi, se cunosc cinci tipuri de apoproteine (A ; B ; C ; D ; E). Lipoproteinele diferă în compoziția lor și ca proprietăți fizicochimice, ceea ce a permis separarea a patru clase majore de lipoproteine : chilomicroni, prebeta LP ; Beta LP ; Alfa LP. S-au mai izolat și lipoproteine intermediare între prebeta și beta. Ficatul sintetizează și distribuie în circulație lipoproteinele beta, alfa și prebeta. La nivelul țesuturilor periferice are loc catabolismul lipoproteinelor datorită enzimelor. Rezultă acizi grași liberi ce sînt introduși în mușchi și țesutul adipos.

Catabolizarea lipoproteinelor are loc și în ficat, unde acestea se întorc cînd nu au fost metabolizate la periferie.

Alături de lipoproteine, la ficat sosesc și acizii grași liberi eliberați din trigliceridele depozitate în țesutul adipos. Unicul rol al lipoproteinelor este acela de a transporta lipidele în sînge [21].

### 3.1.1. COLESTEROLUL

Sursele de colesterol sînt exogene (alimentare) și endogene (sinteză în ficat și peretele intestinal). Colesterolul alimentar se va adăuga în intestin la colesterolul eliminat din ficat prin bilă și cel sintetizat în peretele intestinal. Din cele 2 g de colesterol/24 ore prezent în lumenul intenstinal, 700 mg se absorb sub forma de chilomicroni și prebeta LP, restul se elimină. Catabolismul colesterolului specific ficatului presupune fie transformarea sa în acizi biliari, fie eliminarea ca atare prin bilă (împreună cu acizii biliari). O mică parte din colesterolul eliminat intestinal prin resorbție ajunge din nou în ficat.



Scanned with OKEN Scanner

La nivelul țesuturilor are loc un schimb permanent între colesterolul seric și cel tisular. Fenomenul este important la artere, fiind corelat cu ateroscleroza.

Colesterolul se găsește predominent în lipoproteinele beta și alfa. Colesterolul participă la sinteza hormonilor, vitaminei D, membranelor celulare ale diverselor țesuturi. Ajunge aici sub forma de lipoproteine (în special Beta LP). De aici cel ce trebuie eliminat este transportat sub formă de alfa LP la ficat. În unele țesuturi, cantitatea ce intră este mai mare decît cea care iese (exemplu la nivelul arterelor), unde are tendință de depunere. Reîntors în ficat, el se elimină prin bilă. În sîngele uman colesterolul este între 140—240 mg%. Nivelul concentrației variază cu vîrsta [21].

### 3.1.2. TRIGLICERIDELE

Se găsesc predominent în lipoproteinele prebeta și chilomicroni. Trigliceridele sanguine provin din două surse (alimentară și sinteza în organism din acizii grași, glucoză, fructoză). Transportul lor în sînge se face sub formă de chilomicroni și prebeta lipoproteine. La periferie trigliceridele se pot depozita în țesutul adipos sau sînt utilizate de către mușchi unde sînt scindate în acizi grași liberi și aceștia oxidați dau energie. Inima este un mare consumator de acizi grași liberi [21].

### 3.1.3. FOSFOLIPIDELE

Componente ale membranelor celulare intervin în schimburile celulare, iau parte la formarea tromboplastinei, la metabolismul colesterolului și la menținerea în faza de soluție a tuturor lipidelor organismului.

### 3.1.4. ACIZII GRAȘI

Provin fie din alimente, fie din surse endogene (degradarea trigliceridelor din depozit, sinteza plecînd de la Acetil $C_0A$). Prin degradarea lor oxidativă se formează acetil $C_0A$, care se va oxida în continuare prin ciclul Krebs, eliberînd energie.

Fragmente de acetil $C_0A$ participă și la sinteza colesterolului sau a corpilor cetonici (acetoacetat, acetonă). Principalele surse de acetil $C_0A$ sînt glucoza, fructoza și aminoacizii.

Din acizii grași se mai formează trigliceridele, care se găsesc depozitate în țesutul adipos. În ficat se sintetizează acizii grași, trigliceride, colesterolul și corpi cetonici. În țesutul adipos se formează doar trigliceride ce se depozitează. De aici, în urma lipolizei se mobilizează acizi grași liberi. În lipidele alimentare se găsesc trigliceride, colesterol și fosfolipide, care sînt emulsionate în intestin cu acizi biliari. Lipaza pancreatică hidrolizează trigliceridele în acizi grași și monogliceride. La nivelul celu-



Scanned with OKEN Scanner

lelor din peretele intestinal acestea formează chilomicronii, împreună cu fosfolipide și apoproteine. Chilomicronii ajung prin circulație limfatică în circulația sistemică. Împreună cu ei este transportată și o mică cantitate de prebeta LP sintetizată în celulele intestinale, dar în compoziția cărora intră trigliceridele endogene, spre deosebire de cele exogene din chilomicroni. În circulația sistemică se secretă de către ficat (unde de fapt se sintetizează) prebeta LP și alfa LP. Lipoproteinele bogate în trigliceride chilomicroni sînt metabolizate la nivelul țesutului adipos muscular și artere prin acțiunea lipoproteinlipazei.

După cum se remarcă, chilomicronii și prebeta LP au ca funcție principală transportul trigliceridelor, ai căror acizi grași vor fi utilizați în scop energogen [21].

Valorile colesterolului și trigliceridelor variază cu vîrsta și sexul. Se observă modificări la menopauză. Heiss (1980), pe un studiu de 4 000 de cazuri, dă următoarele cifre (în mg%) :

| Vîrsta | Colesterol | | Trigliceride | |
|---|---|---|---|---|
| | Bărbat—Femeie | | Bărbat—Femeie | |
| 20—24 | 162 | 162 | 89 | 68 |
| 25—29 | 179 | 174 | 104 | 71 |
| 30—34 | 193 | 174 | 122 | 74 |
| 35—39 | 201 | 188 | 141 | 89 |
| 40—44 | 205 | 196 | 152 | 92 |
| 45—49 | 213 | 205 | 143 | 105 |
| 50—54 | 213 | 222 | 154 | 112 |
| 50—59 | 215 | 231 | 134 | 132 |

Werner dă următoarele cifre pentru colesterol :

| Vîrsta | Bărbați | Femei |
|---|---|---|
| 20—29 | 227 mg% | 224 mg% |
| 30—39 | 242 mg% | 230 mg% |
| 40—49 | 246 mg% | 215 mg% |
| 50—59 | 250 mg% | 272 mg% |
| 60—69 | 259 mg% | 285 mg% |

Ecks dă următoarele cifre pentru colesterol : între 22—41 ani colesterolul seric = 172 mg% ; între 60—80 ani = 177 mg%. Karnerup dă valorile colesterolului : între 1—14 ani = 202 mg% ; între 19—46 ani : 203 mg% ; între 50—82 ani = 237 mg%.

Menținerea acestor limite biologice este realizabilă prin acțiunea sistemelor de reglare a lipemiei din organism, din care face parte sistemul nervos, hormonii, ficatul, intestinul. Alimentația rațională joacă un rol important. Insulina favorizează sinteza colesterolului, triglicèridelor, pătrunderea acizilor grași liberi în peretele arterelor și celulelor adipoase, transformarea glucidelor în lipide.



Scanned with OKEN Scanner

Hiperlipidemia se definește ca boală cînd concentrația lipidelor în sînge crește peste valorile normale. Se însoțește frecvent de ateroscleroză. Principalele lipide fiind colesterolul și trigliceridele, acestea pot crește combinat sau separat.

Transportorii lipidelor cresc și ei. Fenomenul se numește hiperlipoproteinemie.

Se deosebesc șase tipuri de hiperlipoproteinemii :

Tipul I : cresc chilomicroni.

Tipul IIa : cresc beta lipoproteinele.

Tipul IIb : cresc beta și prebetalipoproteinele.

Tipul III : prezența lipoproteinelor intermediare între Prebeta LP și beta LP.

Tipul IV : hiperprebetalipoproteine.

Tipul V : cresc chilomicroni + hiperbeta LP.

Cauzele acestor creșteri sînt frecvente în perioada climaterică, respectiv : abuzul alimentar, consumul de alcool, stressul, obezitatea, diabetul, ateroscleroza sînt des întîlnite la această vîrstă [14], veriga patogenică fiind reprezentată de o tulburare a metabolismului lipidic la care se asociază alte tulburări metabolice [21].

Aceste tulburări sînt datorate faptului că se produce un nou echilibru neuroendocrin, fiziologic, bioenergetic structural. Capacitatea adaptivă a organismului se reduce. Se reduce stabilitatea sistemelor biologice la nivel molecular celular sau tisular. Consecința este uneori formarea plăcii ateromatoase cu îngustarea lumenului arterial. Așa cum s-a văzut, există o corelație între colesterol și vîrstă, între colesterol și sex, zonă geografică.

Infarctul și ateroscleroza sînt de 10—20 ori mai reduse la femeie decît la bărbat în perioada de activitate genitală. În perioada climacterică cifrele devin egale. Studii largi concluzionează că între 25—50 de ani incidența bolilor coronariene la bărbați, față de femei, este de 5/1. Avantajul acesta dispare după menopauză. Aceste observații sugerează protecția femeilor tinere de către nivelul de estrogeni și o creștere a riscului aterosclerozei după instalarea menopauzei, dat de scăderea estrogenilor. Framingham Study susține că posibilitatea dezvoltării unui eveniment cardiovascular pînă la 60 de ani este de 10,1% la femei, în comparație cu 27,5% la bărbați. După 54 de ani riscul crește rapid pentru femei [19].

Studiile pe zone geografice au observat că dacă riscul este prezent în America, în Japonia riscul de a dezvolta un eveniment coronar este egal la femeie și la bărbat, încît trebuie implicați și alți factori în apariția aterosclerozei. În ultimii ani, folosirea contraceptivelor ce sînt implicate în apariția trombozelor vasculare prin creșterea trigliceridelor și a presiunii sanguine a modificat procentul de risc cardiovascular [2]. În general, nivelul plasmatic al lipidelor crește cu vîrsta. Este posibilă o relație între menopauză și ateroscleroză.

Jouve stabilește caracterul excepțional al anginei la femei înainte de 40 de ani, rar înainte de 50 și frecvent după 60 de ani. Albeaux-Fernet, pe 139 de cazuri de infarct la femei, constată rolul nefast al carenței de estrogeni la femeile tinere. Femeile tinere ovariectomizate fac mai frecvent infarct de miocard. Worcester (Massachusetts) observă pe femei



Scanned with OKEN Scanner

ovariectomizate înaintea menopauzei modificări și accidente cardiace de patru ori mai frecvente decît la femeile fără ovariectomie. După doi ani grupa de femei ovariectomizate fără tratament avea nivelul accidentelor vasculare 26,5% față de un grup tratat cînd accidentele au scăzut la 6,7% [11 ; 13 ; 23 ; 24].

Heiskell C.L., pe 124 femei înainte de menopauză și 248 femei cu menopauză instalată, notează că betalipoproteinele sînt mai scăzute înainte de menopauză, decît în timpul și după menopauză. Este cert raportul între funcția ovarelor și nivelul colesterolului, fosfolipidelor și betalipoproteinelor, acestea cresc cînd scad estrogenii ovarieni. În perioada ovulației, cînd creșterea estrogenilor este mare, lipidele sanguine scad.

Apariția menopauzei are impact brusc pe creșterea bolilor cardiovasculare, deci incidența nu ar fi legată de vîrstă. Frecvent apare angina de piept. După studii recente, infarctul miocardic nu are o creștere semnificativă. Administrarea de estrogeni nu a redus incidența bolilor cardio-vasculare și nici nu a redus valorile colesterolului. Numai dozele foarte mari de estrogeni au redus colesterolul sanguin, dar acestea au dublat incidența bolilor cardiovasculare. Menopauza este asociată cu creșterea tuturor fracțiunilor lipidice, cu scăderea raportului între fracțiunile de înaltă densitate și joasă densitate.

*TABELUL 2*

**Modificările legate de vîrstă ale fracțiilor lipidice și lipoproteice plasmatice (statistici efectuate în Institutul național de gerontologie și geriatrie, București)**

| Vîrsta Fracții lipidice și lipoproteice | Colesterolul mg% | Triglicéridele mg% | Fosfolipidele mg% | Acizi grași liberi mEq/l | Beta/alfa lipoproteine | Col. VLDL mg% | Col. LDL mg% | Col. HDL mg% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 30—40 ani | 170—210 | 75— 85 | | | | 12—16 | 95—115 | 40—50 |
| 41—50 ani | 180—230 | 90—120 | 150—240 | 0,45—0,57 | 3—4 | 16—20 | 110—135 | 45—55 |
| 51—60 ani | 190—130 | 100—130 | | | | 20—24 | 120—150 | 35—45 |
| 61—70 ani | 200—255 | 105—140 | 170—260 | 0,55—0,70 | 3—3,5 | 24—28 | 135—170 | 30—40 |
| 71—80 ani | 195—250 | 100—250 | | | | | | |
| 81—90 ani | 180—240 | 105—130 | 155—235 | 0,50—0,61 | 2,5—3,5 | 20—24 | 120—150 | 30—40 |
| 90 ani | 175—230 | 90—120 | | | | | | |

Nu există date certe asupra acțiunii preventive a tratamentului estrogenic asupra bolii coronariene. Din contră, așa cum am arătat, estrogenii din contraceptive cresc riscul bolilor coronariene. Studii efectuate pe bărbați cărora li s-au administrat estrogeni în doză mică nu scade incidența infarctului miocardic. Administrarea în doză mare determină creșterea incidenței [2].



Scanned with OKEN Scanner

## 3.2. METABOLISMUL GLUCIDIC

În organism glucidele au rol energetic și structural. Glucoza este considerată ca cel mai important glucid al organismului. Ficatul asigură distribuția glucozei în sînge. El o dirijează către structura care o solicită. Cînd aportul alimentar este redus, iar organismul solicită glucoză, ea se formează în ficat din acizii grași și aminoacizi (gluconeogeneza). Dacă aportul de glucide este crescut sau solicitările sînt minime, glucoza se depozitează în ficat sub formă de glicogen.

Dar, glucoza se poate transforma în trigliceride și depozitată astfel, iar trigliceridele se desfac în acizi grași care sînt distribuiți în scop energetic. Principalele glucide alimentare sînt zaharoza, glucoza, lactoza și amidonul. Digestia lor are loc în tubul digestiv. Produși de digestie rezultați (glucoza, fructoza, galactoza) sînt absorbiți de mucoasa intestinală iar pe calea venei porte ajung în ficat.

În ficat fructoza și galactoza se convertesc în glucoză. Organele principale de metabolizare ale glucozei sînt : creierul, mușchii și ficatul.

Glicemia trebuie menținută constantă (80—120 mg%). Menținerea ei este, de fapt, un echilibru între factorii hipoglicemianți și hiperglicemianți. Cei mai importanți factori hipoglicemianți sînt : consumul energetic crescut, stimularea sistemului nervos parasimpatic și insulina pancreatică. Principalii factori hiperglicemianți sînt alimentația, sedentarismul, stimularea sistemului nervos simpatic, cortizonul, adrenalina și noradrenalina, glucagonul. Insulina, elementul important, este secretată de celulele „beta" din pancreasul endocrin. Ea scade glicemia. În ficat favorizează transformarea glucozei în glicogen și glicoliză, în mușchi favorizează pătrunderea glucozei în celule, degradarea sa prin glicoliză sau transformarea în gligogen în țesutul adipos crește captarea glucozei și transformarea în trigliceride.

În menopauză se constată o hiperglicemie moderată și o creștere a frecvenței diabetului zaharat după 50 de ani. Diabetul din timpul menopauzei este, în general, compensat și ușor de controlat cu regim alimentar. Diabetul are o componentă de origină hipofizară. Administrarea de estrogeni ameliorează diabetul din menopauză. Lipsa estrogenilor determină o secreție crescută a hormonilor diabetogeni ca : somatotrop hormonul hipofizar (STH), corticoizi suprarenali. Poate exista, la această vîrstă, și o scădere a secreției de insulină, cu tulburarea metabolismului glucidic [21].

## 3.3. METABOLISMUL AMINOACIZILOR ȘI PROTEINELOR

Proteinele sînt substanțe organice alcătuite din aminoacizi care sînt uniți între ei prin legături protidice. Aminoacizii provin din alimente și prin sinteza în organism din alte substanțe. Unii aminoacizi nu pot fi sintetizați în organism, motiv pentru care se numesc „esențiali" (prezența lor în hrană este obligatorie). Ceilalți aminoacizi sînt „neesențiali" sin-



Scanned with OKEN Scanner

teza lor făcîndu-se prin reacții de transaminare și decarboxilare, plecîndu-se de la produși proveniți din metabolismul glucidic, lipidic sau proteic.

Aminoacizii au următoarele căi metabolice :

— Participă la formarea glucidelor și lipidelor ;
— Sînt catabolizați prin ciclul Krebs, rezultînd energie, uree, creatinină, acid uric ;
— Formează hormoni, baze purinice și pirimidinice ;
— Participă la sinteza proteinelor.

Proteinele sînt fie simple (albumine, globuline), fie conjugate sau heteroproteine (nucleoproteine, glicoproteine, lipoproteine). Sinteza proteinelor este foarte complexă. În esență, ea constă în fixarea aminoacizilor pe tiparele acizilor ribonucleici. Aceasta implică participarea acizilor dezoxiribonucleici din nucleu, care vor transcrie informația genetică pe tiparele celor trei ARN (ARN-mesager ARN-ribozomial, ARNt-de transfer) ce se formează tot în nucleu, dar care vor fi deplasați la nivelul ribozonilor și reticulului endoplasmatic — unde de fapt are loc sinteza noilor proteine.

Proteinele în organism îndeplinesc următoarele roluri :

— Rol structural ;
— Rol funcțional activ, intră în structura enzimelor hormonilor ;
— Rol de transport al diferitelor substanțe ;
— Rol în reacția antigen-anticorp ;
— Reglează presiunea osmotică și echilibru acido-bazic ;
— Rol energogen.

În procesul metabolic, biosinteza proteinelor este în relație cu degradarea lor, care se face pe cale enzimatică. Cu vîrsta, încă din perioada menopauzei, se constată modificări importante ale metabolismului proteic. Colagenul își scade solubilitatea și se transformă la nivelul organelor. Se produc alterări în sinteza acizilor nucleici, modificînd cantitativ și calitativ informația genetică. Transcrierea mesajului genetic se poate face cu greșeli ale căror acumulări pot să genereze proteine nefuncționale cu valori antigene. Predomină procesul catabolic proteic.

Sintezele enzimelor, hormonale se modifică cantitativ și calitativ. Se modifică globulinele de legătură și transport al hormonilor, care sînt dependente în parte de nivelul estrogenilor. Aceste modificări au aspect individual și devin evidente mai ales la vîrste înaintate.

*TABELUL 3*

**Modificările cu vîrsta ale fracțiunilor proteice și glicoproteice plasmatice și ale derivaților azotați ai catabolismului proteinelor și nucleoproteinelor**

| Fracția proteică și glicoproteică | Vîrsta (ani) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 30—40 | 45—50 | 51—60 | 61—71 | 71—80 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Proteine totale (g%) | 6,5—7,8 | 6,3—7,8 | 6,1—7,8 | 6,0—7,7 | 5,8—7,2 |
| Albumine % | 51—58 | 50—57 | 49—54 | 47—53 | 46—51 |
| Alfa 1 globuline % | 3,0—5,1 | 3,0—5,5 | 3,3—6,0 | 3,4—6,2 | 3,5—6,5 |
| Alfa 2 globuline % | 5,0—9,0 | 5,2—9,0 | 5,8—9,8 | 6,1—10,5 | 6,3—10,5 |



Scanned with OKEN Scanner

*TABELUL 3* (continuare)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| Betaglobuline % | 10—15 | 10—16 | 10,5—16,7 | 10,8—17 | 11—18 |
| Gama globuline % | 13—16 | 13,5—17,5 | 14—18 | 14,5—19 | 15—20 |
| Raport Albumine/globuline | 1,02—1,40 | 1—1,35 | 0,98—1,18 | 0,90—1,16 | 0,90—1,02 |
| Fibrinogen mg % | 200—300 | 200—350 | 250—400 | 300—450 | 350—550 |
| $Alfa_1$ glicoproteine % | 21—23 | | 23—31 | | |
| $Alfa_2$ glicoproteine % | 33—35 | | 34—36 | | |
| Betaglicoproteine % | 26—28 | | 25—29 | | |
| Gamaglicoproteine % | 12—14 | | 12—15 | | |
| | Derivați azotați | | | | |
| Uree (mg%) | 20—40 | 30—50 | | 35—58 | 40—65 |
| Acidul uric (mg%) | 2—4 | 3,0—5,5 | | 3,5—6,2 | 4—6 |
| Creatinină (mg%) | 0,6—1,3 | 0,8—1,3 | | 1,0—1,5 | 1,2—1,9 |

## 3.4. MODIFICĂRILE METABOLISMULUI CALCIULUI ȘI FOSFORULUI

### 3.4.1. CALCIUL

Element bivalent, se găsește aproape în toate țesuturile și lichidele organismului, constituind 1,7% din greutatea corpului, ceea ce reprezintă 1,5 kg pentru o persoană de 70 kg, cea mai mare parte găsindu-se în oase în combinație cu fosforul.

În plasmă se găsește în proporție de 9—11 mg% sau 5 mgEq/l. Calciul plasmatic cuprinde o fracțiune difuzibilă constituită din calciul ionizat fiziologic activ (4,5—5 mg%). Această fracțiune controlează secreția parathormonului și are semnificația cea mai importantă în clinică. Se pare că tetania frecventă în menopauză apare la o valoare a calciului ionizat sub 4,2—4,3 mg% Fracțiunea nedifuzibilă reprezintă 40—50% din calciul plasmatic total și constă în calciul legat de proteinele plasmatice. Calciul complexat (citrat, fosfat, carbonat de calciu) reprezintă o minoritate în cazul fracțiunii difuzabile 1 mg%. Absorbția calciului se face la nivel intestinal, fiind o absorbție activă cu consum de energie.

A fost pusă în evidență o proteină transportoare prin mucoasa intestinală, sinteza acestei proteine este în relație cu vitamina D [3 ; 4].

Absorbția depinde de raportul Ca/P din intestin. În aport de fosfor crescut scade absorbția calciului prin formarea sărurilor fosfocalcice insolubile. Acidul fitic din cereale scade absorbția prin formarea fitatului de calciu (sare insolubilă). Parathormonul crește absorbția. Oxalații din intestin scad adsorbția, de asemenea corticoizii. Eliminarea calciului se face pe cale digestivă, renală, sudorală. Excreția urinară a fost apreciată la 125—200 mg/24 ore. Reglarea metabolismului calciului este complexă și implică fosforul și magneziul, proteinele, vitamina D și hormonii, acidul citric, osul. Importanța proteinelor prin capacitatea lor de a lega calciul a fost discutată. Proteinele mai contribuie la absorbția intestinală,



Scanned with OKEN Scanner

la reabsorbția renală, la constituirea osului. Prin caracterul amfoter ele iau parte la reglarea echilibrului acido-bazic și indirect la scăderea sau creșterea calciului ionizat.

Fosforul contractează legătura strînsă cu calciul la nivelul osului, modifică absorbția intestinală, precum și reabsorbția renală. În carențele de calciu osul se îmbogățește în magneziu.

În rahitism concentrația magneziului crește, se sugerează existența unui mecanism de competiție între calciu și magneziu la nivelul osului și rinichiului. S-a considerat cu timpul că parathormonul reglează metabolismul calciului lucrînd prin magneziu.

Acidul citric prin capacitatea lui de a fixa calciul participă la diverse nivele de reglare [4].

Osul, organ în continuă remaniere, are o mare importanță în metabolismul calciului, el conținînd cea mai mare parte a calciului. Vitamina D crește absorbția intestinală a calciului și metabolismul osos.

În rinichi se formează, ca metabolit al vitaminei D, 1,25 dehidroxicolecalciferolul. Parathormonul ar induce sinteza acestui metabolit implicat în absorbția intestinală a calciului.

Hormonul paratiroidian (parathormonul) reglează metabolismul calciului acționînd la cele trei nivele (intestin, os, rinichi). Scopul acțiunii lui este menținerea calcemiei la un nivel constant.

Reglarea secreției lui se realizează printr-un sistem feed-back, dirijat de prețul calcemiei. Efectul acțiunii hormonului este foarte rapid. Celula țintă răspunde imediat, eliberînd calciu pentru aducerea calcemiei în limite normale.

Calcitonina, hormon tiroidian, induce o inhibiție a resorbției osoase, menținînd calciul în celulă, scade calcemia. Estrogenii produc o retenție a calciului prin ameliorarea absorbției sau prin inhibiția resorbției osoase.

Androgenii diminuează calcemia, ameliorează absorbția intestinală, reduc ritmul resorbției osoase. Glucagonul crește eliminarea urinară de calciu. Corticoizii inhibă osteoliza [3 ; 4 ; 5 ; 7].

### 3.4.2. FOSFORUL

Cantitatea totală de fosfor la un adult ar fi de 600—700 g.

O mare parte se găsește în oase, sub forma de hidroxiapatită, o altă parte mai mică se găsește în țesuturile moi ale organismului.

Valoarea fosfaților minerali din sînge este de 3—4,5 mg% la adult și de 4—5 mg% la copil.

*Absorbția.* Nevoia de fosfor se situează în jurul cifrei de 1,75 g/zi la adult. Fosforul anorganic este absorbit ca atare, cel cuprins în materia organică se absoarbe după ce compusul a fost scindat în molecule mici absorbite.

*Eliminarea:* Fosfaturia în 24 ore este în jur de 1 000 mg fosfor anorganic. Reglarea metabolismului fosforului implică osul, vitamina D, hormonul paratiroidian, estrogenii, calcitonina, calciul.



Scanned with OKEN Scanner

Depunerea calciului și fosforului în os are loc cînd produsul concentrațiilor lor plasmatice este cel puțin 40. Parathormonul blochează reabsorbția tubulară a fosfaților. Estrogenii scad eliminarea fosforului prin urină. Calcitonina crește excreția urinară.

Tiroxina, cortizonul cresc fosfaturia. Vitamina D, calciul, magneziul influențează absorbția și eliminarea fosforului. În perioada climacterică este intens modificat metabolismul fosfocalcic. Osteoporoza în menopauză este de 4—6 ori mai frecventă ca în perioada de plină activitate genitală. Riscul de fracturi este ridicat după 45 de ani.

Pe lîngă modificările tisulare proteice induse de vîrstă, scăderea hormonilor estrogeni care controlează parțial metabolismul fosfocalcic sînt implicați în scăderea rezistenței osoase. Fenomenul modificărilor osoase în menopauză a fost observat, încă din 1940, de Albright, care a arătat că osteoporoza de menopauză este rezultatul unui țesut osos insuficient calcificat dar care păstrează raporturile histologice normale. Osteoporoza este consecința unui dezechilibru de lungă durată între ritmul de formare și de resorbție a osului, cu creșterea resorbției în dauna anabolismului osos, cu un bilanț calcic negativ.

Ea apare și în hipertiroidism, în deficit prelungit al aportului de calciu, sau în imobilizarea de durată. Lipsa de estrogeni implicată în apariția osteoporozei nu explică însă în totalitate mecanismul de apariție. Cert este că femeile castrate fac osteoporoză.

Estrogenii inhibă resorbția osoasă și reduc excreția urinară a calciului [15 ; 16].

Duck Warth (1950) a produs osteoporoză la șobolani prin dietă săracă în calciu, apoi animalele au fost ovariectomizate. Restabilirea dietei normale de calciu singură a dus la refacerea masei osoase, fără administrarea de estrogeni. În schimb, estrogenii singuri, fără aport de calciu, nu au produs același fenomen reparator. Observația sugerează administrarea estrogenilor și calciului în terapia osteoporozei postmenopauzale [25 ; 26]. Utilizarea contraceptivelor (estroprogestative) poate duce la modificarea metabolismului fosfo-calcic.

Lichwitz (1964) conchide că osul nu își crește conținutul în calciu la administrarea de estrogeni atunci cînd scheletul este mineralizat, normal. Androgenii pozitivează balanța calcică, reduc ritmul de resorbție osoasă, dar nu ar stimula anabolismul osului.

Utilizarea androgenilor în osteoporoza de menopauză nu a dat rezultatul scontat. Ei încetinesc ritmul evoluției osteoporozei, dar nu sînt capabili să facă o reconstrucție osoasă. În osteoporoză, calcitonina ar părea să aibă indicația cea mai reală, dar rezultatele în acest sens, obținute pînă în prezent, nu permit formularea unei concluzii. Osteoporoza din sindromul Cushing sugerează un anatagonism între glucocorticoizi și calcitonină. Deși studii pe serii largi nu aduc o concluzie clară, este adevărat că în castrarea cu mult înainte de instalarea menopauzei normale, naturale oasele devin mai subțiri (Meema, 1965). Tratamentul cu estrogeni poate opri pierderea progresivă în dimensiunile oaselor [1 ; 17 ; 18].

În postmenopauză ar scădea protecția estrogenilor împotriva Parathormonului. PTH scăzut reușește să mențină homeostazia calciului biciuind în menopauză osul. Se discută azi contribuția importantă în



Scanned with OKEN Scanner

osteoporoză a convertirii în rinichi a vitaminei D în forma activă 1-25 dihidroxicolecalciferol, proces legat de prezența PTH. Estrogenii cresc nivelele acestui metabolit activ, care crește absorbția de calciu în intestin. Lipsa lui duce la osteoporoză. Cu vîrsta, declinul funcțiilor renale scăderea estrogenilor și a PTH explică în parte diminuarea activării vitaminei D [9 ; 10]. Deficiența în calcitonină în menopauză ar fi un factor favorizant [22 ; 24].

Alți factori favorizanți sînt obezitatea și fumatul. Tratamentul cu estrogeni ameliorează parțial sindromul și nu la toate cazurile. Rezultatele bune se obțin dacă estrogenii sînt administrați în cei trei ani premergători menopauzei [1 ; 12].

Estrogenii ar influența favorabil și metabolismul colagenului. În menopauză există modificări și ale celorlalți ioni de sodiu, potasiu și magneziu. Datele din literatură sînt sărace în ceea ce privește microelementele ; cîteva cercetări răzlețe citează o ușoară scădere a manganului și a plumbului.

## BIBLIOGRAFIE


1. Brown, D. M. ; Jowsey, J. ; Bradford, D. S. : Osteoporosis in ovarian dysgenesis. J. Pediatr 84 : 816, 1974.
2. Baltă, N. : *Dinamica proceselor metabolice în ateroscleroză.* Ed. Academiei R.S.R., București, 1977.
3. Capp, D. H. : Endocrin control of calcium homeostasis. J. Endocrin, 43, 137, 1969.
4. Frame, B. ; Parfitt, A. M. : Osteomalacia : current concepts. Ann. Intern. Med. 89 : 966. 1978.
5. Gozariu, L. : *Calciul în organismul uman.* Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975.
6. Gallagner, J. : Hormones et metabolisme du calcium. Organorama 3, 1973.
7. Gallagher — Effects of artificial menopausa on plasma and urine calcium and phosphate. Clin. Endocrinology 57, 64, 1972.
8. Gordan, G. : Postmenopausal osteoporosis : toward resolution of the dilemma. West J. Med. 125 : 137, 1976.
9. Gallagher, J. C. ; Riggs, B. L. : Hamstra, A. ; DeLuca, H. F. : Effect of estrogen therapy on calcium absorption and vitamina D metabolism in postmenopausal osteoporosis. Clin. Res. 26 : 415, 1978.
10. Gallagher, J. C. ; Riggs, B. L. ; Eisman, J. ; Arnaud, S. ; DeLuca, H. : Impaired intestinal calcium absorption in postmenopausal osteoporosis : possible role of vitamina D metabolites and PTH. Clin. Res. 24 : 360, 1976.
11. Gordon, T. ; Kannel, W. B. ; Hjortland, M. C. ; McNamara, P. M. : Menopause and coronary heart disease, the Framingham study : Ann. Intern. Med. 89 : 157, 1978.
12. Iskrant, A. P. ; Smith, R. W. Jr. : Osteoporosis in women 45 years and over related to subsequent factures. Pub. Health. Rep. 84 : 33, 1969.
13. Kannel, W. B. ; Hjortland, M. C. ; McNamara, P. M. : Menopause and risk of cardiovascular disease, the Framingham study — Ann. Intern. Med. 85 : 447, 1976.
14. Lacatiș, D. : *Obezitatea.* Ed. Junimea, Iași, 1978.




Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 4

# MODIFICĂRILE MORFOFUNCȚIONALE ALE ORGANISMULUI ÎN CLIMACTERIU (DISTROFIA MENOPAUZALĂ)

După instalarea menopauzei, apar o serie de tulburări nutriționale și metabolice. Procesele involutive afectează majoritatea țesuturilor organismului. Mecanismul acestei distrofii progresive este puțin cunoscut, el situîndu-se la nivelul celulei, a cărei evoluție este probabil programată genetic. Se constată o alterare nu numai a organelor de reproducere, dar și în alte țesuturi care au receptori pentru estrogeni. Deficiența estrogenică este însoțită, în primul rînd, de alterarea acestor receptori. Terapia cu estrogeni reface și crește, în parte, numărul receptorilor specifici

S-a constatat că progesteronul administrat în climacteriu este un antagonist al receptorilor estrogenici (îi blochează sau le alterează structura). Cercetările au arătat o descreștere a metabolismului intracelular, cu vîrsta, aceasta fiind cauza principală a modificării receptorilor celulari.

Concentrația și afinitatea receptorilor hormonali apar reduse în climacteriu, mai ales la nivelul sînului, uterului, țesutului gras, mușchilor, ficatului.

Receptorii celulari glucocorticoizi au arătat o reducere de 6% în senescență la animale, iar cei estrogenici de peste 60%. Se constată, în postmenopauză, o deteriorare accentuată a receptorilor estrogenici. Astfel, țesuturile dependente de estrogeni, față de alte țesuturi, au o creștere a ratei de involuție în menopauză.

## 4.1. MODIFICĂRILE MORFOFUNCȚIONALE EXTRAGENITALE DIN PERIOADA CLIMACTERICĂ

### 4.1.1. MODIFICĂRILE SILUETEI

Un studiu larg a lui Marson a arătat că 51% din femei au o greutate normală la menopauză, 20% obezitate moderată, 20% obezitate considerabilă.

Se acceptă, în general, că la femeia între 15—50 de ani fiecare an de viață contribuie la creșterea greutății sale cu 450 g.

În multe cazuri, obezitatea de menopauză este exacerbarea unei obezități preexistente. Există și o obezitate strîns legată de menopauză, ce ține în parte de modificările neurohormonale, psihice ale acestei vîrste.



Scanned with OKEN Scanner

### 4.1.2. MODIFICĂRILE FIZIONOMIEI

De obicei, acestea rămîn în limitele normalului. Poate avea loc o pierdere a vivacității, apar riduri, tumefierea palpebrală, flascitatea pielii gîtului.

### 4.1.3. APARATUL RESPIRATOR

Modificări pulmonare morfologice la aceste vîrste nu sînt caracteristice. Mărimea sistemului alveolar se produce în general după 60 de ani, se observă în postmenopauză tîrzie o reducere a țesutului elastic interstițial. De asemenea, începe și o reducere a sistemului capilar pulmonar, precum și o micșorare a extensibilității vaselor pulmonare.

Prin fenomenul de osteoporoză se modifică mobilitatea și extensibilitatea cutiei toracice.

Capacitatea pulmonară totală nu are modificări însemnate. Capacitatea vitală scade. Crește volumul rezidual pulmonar și are loc către sfîrșitul postmenopauzei o scădere a volumului expirator maxim pe secundă (VEMS). Presiunile parțiale pulmonare ale gazelor respiratorii nu sînt modificate considerabil, iar coeficienții de difuziune a gazelor se mențin în intervalul normal. Astfel, saturația arterială în oxigen se situează în limite normale pentru că tulburările de mecanică coexistente nu reușesc să producă alterări importante în raportul ventilație/perfuzie alveolară. Acest fapt se datorește și intrării în joc a mecanismelor compensatoare [28 ; 52 ; 34 ; 19].

### 4.1.4. APARATUL CARDIO-VASCULAR

Cu înaintarea în vîrstă se constată un început de mărire în volum a ventricolului stîng și a atriului stîng cu o tendință de scădere a masei musculare a ventricolului drept.

Rashman susține că inima crește cu vîrsta și propune următoarea formulă de apreciere a greutății în grame : vîrsta în ani + (3×greutatea corporală în kg) + 100. Alți autori raportează o scădere a greutății inimii cu vîrsta. Se constată, în această perioadă, o creștere a frecvenței bolilor coronariene, a aterosclerozei. Inima are însă suficiente disponibilități adaptative, remarcîndu-se o concordanță între greutatea ei și regimul hemodinamic ce se impune. Se evidențiază în postmenopauză o creștere a grăsimii subepicardice și a celei din jurul vaselor coronariene.

Pericardul asigură aceleași condiții de mobilitate ca și la tînăr.

După 55 de ani se întîlnește mai frecvent o ușoară ateromatoză a valvelor aortei, mitralei, tricuspidei [28 ; 52].

Alături de autori care susțin că fibra musculară nu prezintă modificări primare de vîrstă, sînt cercetători care vorbesc de prezența unor



Scanned with OKEN Scanner

modificări degenerative de vîrstă ce cuprind țesutul elastic, muscular, vascular și receptorii miocardici. Mitocondriile fibrelor miocardice își micșorează volumul cu înaintarea în vîrstă.

Montford afirmă că nu există o fibroză miocardică de vîrstă, dar alți autori constată o creștere a conținutului miocardic în fibre colagene și o amiloidoză cu vîrsta. Pomerance găsește amiloid crescut la 12,5% femei după 50 de ani. Procesul de degenerescență amiloidă este insular. Lărgirea interstițiului datorită amiloidului este fără importanță prea mare în perioada menopauzei. În ansamblu, la menopauză inima este normală [34 ; 19].

În mod individual, către sfîrșitul postmenopauzei și în perioada senescenței, încep modificări aterosclerotice corelate cu apariția HTA, obezității, diabetului, altor tulburări metabolice, care sînt influențate puternic de statusul hormonal al climacteriului. De fapt, interrelația ateroscleroză-vîrstă a fost de mult remarcată. Această concordanță nu este admisă la femei pînă în perioada climacterică, deoarece hormonii estrogeni sînt parțial antiaterosclerotici. Cu vîrsta, în postclimacterium și în continuare, sistemele enzimatice ale pereților vasculari sînt mai puțin active, permeabilitatea capilarelor se perturbă, intima vaselor se încarcă în acizi grași, colesterol. Dar, ritmul evolutiv al procesului aterogen este marcat individual și depinde, mai ales, de cumulul factorilor de risc. Bolile cardio-vasculare cresc în perioada climacterică, adaptabilitatea la efort a inimii scade, debitul sistolic scade.

Schmidt găsește la persoane de peste 40 ani o scădere a debitului sistolic cu 1% pe an de vîrstă [43].

Diferența arterio-venoasă în oxigen crește la vîrste înaintate. În perioada climacterică se poate întîlni o aplatizare și alungire a undei P și a intervalului P Q pe EKG, o deviere la stînga a axei electrice a inimii.

### 4.1.5. SISTEMUL NERVOS

Din punct de vedere teoretic, modificările cu vîrsta ale sistemului nervos se pot explica printr-un proces de acumulare progresivă a alterațiilor (deteriorărilor mediului celular) ce se constată la bătrîni.

Apariția acestora, mai devreme sau mai tîrziu, este întîmplătoare (aleatorie). Paralel, în conformitate cu legile materiei vii, probabil se produc reparații sau restructurări funcționale compensatoare. Curba respectivă are amprentă genetică, dar și a factorilor mediului ambiant. De la 50 de ani acumularea de lipofuscină în neuroni este bine evidențiată, sugerînd o uzură parțială a aparatului lisosomial (de curățire endocelulară).

Mitocondriile neuronale diminuă și ele cu vîrsta ; de asemenea, se observă alterări și scăderi ale aparatului Golgii, ale nucleo-proteinelor neuronale, ale acizilor nucleici (ARN, ADN), scad catecolaminele cerebrale,



Scanned with OKEN Scanner

sinapsele centrale. Microscopic, s-a observat o scădere neuniformă, mai evidentă în cortextul cerebral și cerebel, a numărului neuronilor și o proliferare a nevrogliilor.

Mediul perineuronal suferă cu vîrsta modificări în compoziția chimică. Vasele cerebrale urmează același proces involutiv ca și celelalte vase ale corpului. Toate aceste modificări sînt înregistrate la scară mică în menopauză, încît sensibilitatea generală este normală, reflexele mitotice cutanate sînt normale, probele cerebeloase normale, fonația, deglutiția, mirosul, orientarea, discernămîntul se mențin normale, uneori vederea și auzul sînt diminuate pe unii parametri [28 ; 52].

## 4.1.6. APARATUL DIGESTIV

Se observă că femeile în climacteriu au o scădere a activităților motorii și secretorii ale tubului digestiv, cu constipație.

În foarte puține cazuri, o parte a parenchimului glandelor salivare este înlocuit cu țesut gras. Crește frecvența calculilor salivari și celulele glandulare cresc în dimensiuni, nucleii devenind neregulați.

Funcția glandelor diminuă foarte puțin. Crește numărul nevralgiilor dentare și paradontozelor. Există o predispoziție la infecțiile bucale și o deteriorare marcată a aparatului buco-dentar.

*Stomacul* suferă după 50 de ani un proces distrofic, cînd pereții își micșorează tonusul, activitatea secretorie a acidului clorhidric și a pepsinei este diminuată.

*Intestinul subțire.* Se observă o diminuare a activității musculare netede după vîrsta de 40 de ani, de asemenea a activității secretorii. Mucoasa prezintă modificări în sensul îngroșării și scurtării, crește numărul vilozităților. Se micșorează parțial capacitatea de absorbție [28 ; 52 ; 43].

*Intestinul gros* are și el o diminuare a motilității. Enteropatiile și alergiile digestive sînt mult mai frecvente în climacteriu.

*Pancreasul.* Se constată o ușoară hipertrofie a canalelor excretoare și o infiltrare cu amiloid a insulelor Langerhans. Secreția exocrină este marcată de o ușoară scădere.

Activitatea enzimelor proteolitice pancreatice este la fel ca în perioada de plină activitate genitală. Pancreasul endocrin este mai solicitat de metabolismele modificate la această vîrstă.

*Ficatul.* După vîrsta de 50 de ani ficatul scade în greutate și se observă o creștere moderată a consistenței lui. Țesutul conjunctiv devine mai abundent. Organitele intracelulare se reduc ca număr. Funcțiile hepatice sînt quasinormale în perioada climacterică. Vezica biliară își îngroașă pereții începînd cu vîrsta de 40 de ani și prezintă o hipotonie musculară [19].

Dischineziile biliare și litiaza biliară sînt mai frecvente la această vîrstă.

### 4.1.7. APARATUL EXCRETOR

Se observă o reducere a parenchimului renal cu vîrsta, aceasta se evidențiază mai ales după 50 de ani. Glomerulii pot prezenta o degenerescență hialină, iar vasele glomerulare un început arteriosclerotic. Tonicitatea ureterelor și a vezicii scade. Se constată o creștere în frecvență a tulburărilor de micțiune. Concentrarea urinei este normală deoarece filtrarea și reabsorbția renală sînt foarte puțin modificate.

*TABELUL 4*

**Involuția funcțiilor renale (pe sexe și decenii de vîrstă), după Mingazzini, citat de Greppi**

| Vîrsta în ani | F.P.R. | | F.G. | | F.F. | | Tm PAH | | Tm Glucoză | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | B. | F. | B. | F. | B. | F. | B. | F. | B. | F. |
| 20—29 | 650 | 600 | 130 | 120 | 20 | 20 | 80 | 75 | 360 | 320 |
| 30—39 | 597 | 538 | 116 | 112 | 19,43 | 20,82 | 77 | 64 | 351 | 282 |
| 40—49 | 543 | 474 | 103 | 92 | 18,97 | 19,62 | 71 | 61 | 278 | 261 |
| 50—59 | 448 | 446 | 99 | 90 | 22,05 | 20,17 | 64 | 57 | 276 | 238 |
| 60—69 | 419 | 381 | 83 | 76 | 19,81 | 19,95 | 55 | 47 | 249 | 213 |
| 70—79 | 352 | 312 | 72 | 62 | 20,45 | 19,87 | 46 | 41 | 203 | 174 |
| 80—85 | 310 | 292 | 64 | 61 | 20,64 | 20,69 | 42 | 40 | 188 | 171 |

FPR — fluxul plasmatic renal ;
FG — filtratul glomerular ;
FF — fracțiunea filtrată ;
Tm PAH — capacitatea maximă de excreție tubulară ;
Tm Glucoză — capacitatea maximă de reabsorbție tubulară.

În perioada climacterică funcțiile renale mențin homeostazia organismului, dar există o labilitate marcată la influența unor stimuli din mediul extern și intern [28].

### 4.1.8. SÎNGELE

Între 50—60 de ani există o tendință generală de creștere a valorilor biochimice plasmatice, cu o angajare mai clară a factorilor lipidici și de coagulare. Se orientează către valori inferioare serumalbuminele și substanțele heparinoide.

Cu vîrsta scade apa intracelulară. Concentrația electroliților variază puțin, dar adaptabilitatea la stress-ul de natură electrolitică este mai lentă. Există o hiperglobulinemie modificînd raportul albumină-globulină. Scade în plasmă triptofanul, valina, lizina, izoleucina, histidina. Creatinina și ureea sanguină nu se modifică semnificativ.

Există tendința de scădere a enzimelor serice începînd cu 50 de ani. Nivelele bazale ale glicemiei nu suferă modificări esențiale, dar se înregistrează o labilitate a metabolismului glucidic ; astfel se pierde progresiv toleranța la glucoză, riposta insulinică devine mai deficitară. Chiar și



Scanned with OKEN Scanner

eficiența biologică a insulinei începe să scadă. Crește nivelul plasmatic al lipidelor totale, respectiv crește colesterolul sanguin, cresc acizii grași liberi, cresc betalipoproteinele serice, cresc trigliceridele, scade lipoproteina-lipaza, crește frecvența aterosclerozei, care se datorește nu numai lipemici cît mai ales stress-ului hemodinamic ce include o serie de parametrii ce țin de peretele vasului, de presiunea sanguină etc.

*Apa.* Tulburările metabolismului apei sînt de natură retențională. Retenția extracelulară contribuie la obezitatea hidrolipopexică de tip ginoid. În explicarea fenomenului intervine hipoestrogenia cu defrenarea hipotalamo-hipofizară.

Apa poate fi crescută și intracelular și intravascular, ceea ce ar favoriza apariția hipertensiunii de menopauză.

*Microelementele.* Carența de fier a femeii se poate, în general, accentua în această perioadă, prin pierderi (metroragii), fie prin dereglarea digestiei, absorbției și metabolismului scăzut. Celelalte microelemente au fost puțin studiate.

*Electroliți.* Nivelul maxim al potasiului la pubertate (47,2 mEq/Kg corp) scade anual cu 0,25 mEq/Kg corp. Această scădere devine mai activă în perioada menopauzei.

*TABELUL 5*

**Echilibrul fizic și electrolitic al vîrstnicului sănătos în contextul modificărilor patrimoniului mineral general al organismului**

| Constantele fizice plasmatice | | |
|---|---|---|
| | Vîrstnici octogeri > 60 ani | Adulți sănătoși (30–50 ani) |
| pH | 7,35–7,45 | 7,35–7,45 |
| Viscozitate | 2–2,9 | 1,9–2,3 |
| Densitate | 1 027–1 040 | 1 023–1 029 |

| Echilibrul electrolitic | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Electroliți plasmatici | | Vîrstnici 60 ani | Adulți (30–50 ani) | Patrimoniul general al organismului vîrstnic |
| Anioni | $Cl^-$ | 100–105 | 98–101 | Normal sau scăzut |
| | $HCO_3^-$ | 25–28 | 26–28 | Normal sau scăzut |
| | $HPO_4^{2-}$ | 1–2 | 1,5–2,5 | Scăzut |
| | $HSO_4^{2-}$ | 0,5–1 | 0,5–1,5 | Scăzut |
| Proteine | | 13–15 | 15–17 | Scăzut |
| Ac. organici | | 4–7 | 5–7 | Scăzut |
| Cationi | $Na^+$ | 135–145 | 140–142 | Normal sau scăzut |
| | $K^+$ | 3,5–5 | 4,5–5,5 | Scăzut |
| | $Ca^{2+}$ | 4,5–5,5 | 4,5–5,5 | Scăzut |
| | $Mg^{2+}$ | 1,5–2 | 2–5,5 | Scăzut |
| Oligoelemente | | | | |
| | Fe | 70–100% | 100–120% | Scăzut |
| | Cu | 75–110% | 90–130% | Normal sau scăzut |



Scanned with OKEN Scanner

Numărul de elemente figurate ale sîngelui se menține normal. Scăderea se produce după vîrsta de 60 de ani. Cu vîrsta crește durata medie de viață a hematiilor, scad enzimele eritrocitare. Scade măduva activă hematogenă, eritropoetina renală, scade procentul eozinofilelor și limfocitelor. Se mențin normal trombocitele, cresc plasmocitele.

Splina are tendință hipotrofică, de rarefiere a țesutului limfoid. Predomină cu vîrsta coagularea față de fibrinoliză, ceea ce favorizează producerea accidentelor tromboembolice [28 ; 52 ; 19].

*VITAMINELE.* Absorbția și utilizarea deficitară a vitaminelor din grupul B este cunoscută în menopauză. Lipsa vitaminei B 6 duce la favorizarea atrofiilor de mucoasă.

### 4.1.9. SISTEMUL ENDOCRIN

Glandele endocrine influențează, în mod categoric, ritmul de involuție a structurilor organismului.

*Sistemul hipotalamo-hipofizar.* Celulele neurosecretorii au o micșorare a fracțiunilor lipidice celulare și o îmbogățire cu lipofuscină. Conținutul hidric scade, cu implicații pe secrețiile RH. La femei, hipofiza în postmenopauză prezintă o creștere a celulelor bazofile și o diminuare a celulelor eosinofile, ritmul și capacitatea ei de răspuns la stimuli se modifică.

Există, la început, o hipertonie diencefalică cu tulburări în secreția hormonală hipofizară (predomină hipersecreția) ca în perioada de senescență să predomine hiposecreția. Tulburările de reglare hipotalamo-hipofizară generează compensări nesatisfăcătoare și explică în parte fenomenele ce însoțesc perioada climacterică.

*Tiroida.* Dimensiunea maximă a glandei tiroide este la 20 de ani, după care se produce un declin progresiv. Înălțimea epiteliului tiroidian se modifică și ea, la 30 de ani are 5,7 μ, la 50 de ani 5,2 μ. Cu vîrsta se atrofiază țesutul parenchimatos și se dezvoltă cel fibros, nucleii devin picnotici. După 50 de ani se remarcă o incidență frecventă a arteriosclerozei la nivelul vaselor tiroidiene. Cu toate acestea funcția tiroidiană este bine reprezentată pînă la vîrste foarte înaintate, cu o utilizare periferică mai dificilă a tiroxinei și tetraiodotiroinei, și cu o legătură mai mare a tiroxinei de globulină (TBG) [28].

*Metabolismul bazal.* Producția calorică bazală pe metru pătrat suprafață corporală diferă la femeie față de bărbat și pe decade de vîrstă (vezi tabelul 6).

*TABELUL 6*

| Vîrsta | Bărbat | | Femeie | |
|---|---|---|---|---|
| | cal/oră | cal/zi | cal/oră | cal/zi |
| 10—12 | 51,5 | 1 236 | 50 | 1 200 |
| 20—30 | 39,5 | 948 | 37 | 912 |
| 30—40 | 38,5 | 924 | 35 | 888 |
| 40—50 | 38,5 | 924 | 36 | 864 |
| 50—60 | 37,5 | 900 | 35 | 840 |



Scanned with OKEN Scanner

Începînd cu vîrsta de 45—50 de ani necesitățile calorice scad cu 7,5%.

*Paratiroidele.* Se remarcă o infiltrație grasă a capsulei și o mărime în volum a glandei. Funcția se menține mult timp normală, apoi diminuă [19].

*Corticosuprarenala.* Scade în volum și greutate, zona fasciculată este pigmentată cu depozite de lipofuscină și o infiltrație difuză grasă. Aspecte adenomatoase se remarcă în glomerulară și reticulată. Se constată la început un tonus în secreție și se menține mult timp o secreție ce face față homeostaziei organismului.

Există, totuși, o labilitate a echilibrului glucidic hidroelectrolitic și o particularitate a ritmului circadian [52].

### 4.1.10. SISTEMUL OSTEOARTICULAR

Se constată o hipotrofie musculară și apariția așa-ziselor osteoartropatii climacterice, cu localizare mai ales lombosacrată. Volumul oaselor începe să diminue cu vîrsta. Involuția osoasă este foarte importantă și se face în trei etape inegale. Perioada 20—50 ani este asemănătoare cu pierderile masculine, apoi femeile au o diminuare osoasă crescută față de bărbați, după 65 de ani ritmul pierderilor osoase devine mai lent. Posibilitățile de reconstrucție osoasă sînt scăzute, deoarece pe lîngă lipsa calciului osos se adaugă și o insuficiență a tramei proteice. Uzura cartilajelor, fisuri tendinoase apar, în general, după menopauză [43 ; 28].

### 4.1.11. TEGUMENTELE ȘI ȚESUTUL CELULAR SUBCUTANAT

Se constată o scădere a tonusului și elasticității pielii, în special în jurul gîtului, iar țesutul adipos își schimbă topografia devenind mai abundent pe anumite regiuni, cu predominență în 1/2 inferioară a corpului. Cu vîrsta se produc modificări importante epidermice.

Thuringer, în 1959, a găsit o creștere a mitozelor în tegumente la copii față de vîrstnici. Maibach (1965), folosind injecții intracutanate cu timidină, nu găsește o diferență importantă între metabolismul în climacteriu față de perioada de activitate genitală. Cameron, în 1972, descrie o descreștere în epidermopoeză cu vîrsta. Makinen, în 1974, relatează o scădere a enzimelor epidermice cu vîrsta.

De asemenea, este afectat părul capului, în sensul unei descreșteri în densitate ; paradoxal se constată o creștere a părului feței pusă pe seama testosteronului. După 40 de ani se constată și declinul glandelor sebacee. Ocazional se găsește o hipertrofie a glandelor sebacee faciale. După 40 de ani descrește rata producției de celule epidermice și are loc o accentuată cheratinizare. Snell notează o scădere a melanocitelor ca număr și ca rol. În derm rata de sinteză a colagenului și turnoverului colagenului scad. Administrarea estrogenilor în menopauză sau după ablația ovarelor și studiul dermului și epidermului a arătat prezența estrogenilor în nucleii celulelor cu predominență în regiunea perineală.

Frost, în 1966, a demonstrat interconversia între estradiol și estronă în celulele pielii. Conversia estradionului în estronă este accentuată în menopauză și diferă în piele pe zone topografice. Conversia tegumentelor abdominale este de 10%, dar în tegumentele feței de 47%. Țesutul se îmbogățește cu apă, mucoproteine și mucopolizaharide glicozaminoglicani la administrarea estrogenilor. Bentley demonstrează creșterea metabolismului colagenului în derm după tratamentul cu estrogeni. Nina Grossman a găsit o creștere a acidului hialuronic de cinci ori în derm după tratament cu estrogeni.

Hormonii amintiți stimulează activitatea metabolică a acidului hialuronic. Kaz citează o descreștere urinară a hidroxiprolinei la femei tratate cu estrogeni [28 ; 52 ; 43].

Ebling observă o îngroșare a epidermului la administrarea estrogenilor la animalele castrate. Estrogenii determină proliferarea epidermului și a celulelor pigmentare cu creșterea activității acestora. Descreșterea în activitate a glandelor sebacee sub acțiunea estrogenilor este, de asemenea, bine cunoscută. Pentru aceasta, ei sînt folosiți alături de progesteron în tratamentul acneei, avînd și efecte antiandrogenice. Hipersecreția androgenică exercită asupra foliculului pilo-sebaceu două acțiuni (crește secreția sebacee și accentuează hiperkeratoza ostiumului folicular). Datele de mai sus explică, în parte, modificările tegumentelor la menopauză prin insuficiența secreției hormonilor steroizi ovarieni.

## 4.2. MODIFICĂRILE MORFOFUNCȚIONALE ALE APARATULUI GENITAL

Se observă o restructurare fiziologică și morfologică în etape succesive de involuție. Factorii locali și generali fac ca în premenopauză riscul malformativ al descendenților să crească.

### 4.2.1. VULVA

Organ influențat în fiziologia și structura sa de hormonii estrogeni, începe să-și reducă volumul în postmenopauză, turgorul se pierde treptat, se reduce pilozitatea și se constată atrofia labiilor mari, cu depigmentare. Orificiul vestibular se atrofiază și își pierde supleţea. Glandele Skene și Bartholin se atrofiază, mucoasa uretrală suferă un proces de eversiune la nivelul orificiului extern al uretrei. Stratul adipos al labiilor mari se reduce cantitativ.

Atrofia fibrelor netede musculare este marcată. Labiile mici se reduc în timp în toate dimensiunile lor, se atrofiază, apărînd spre sfîrșitul postmenopauzei ca două perdele atrofice, cu partea posterioară aproape dispărută, spațiul interlabial devine mai evident. Clitorisul este afectat marcat, progresiv își micșorează dimensiunile, iar cei doi corpi cavernoși nu mai sînt decelabili prin examenul clinic.



Scanned with OKEN Scanner

Pe secțiune histologică se constată o reducere a straturilor epidermului, el devine astfel mai subțire, cu o rezistență mecanică redusă, ceea ce explică frecvența leziunilor traumatice. Epiteliul malpighian se atrofiază. Corionul devine fibros, dispar fibrele elastice.

Dermul își reduce papilele dermice și își crește scleroza fibrelor conjunctive. Se reduc vasele din derm și se constată o creștere a sclerozei arteriolare. Glandele sudoripare și sebacee ale labiilor se atrofiază și ele și duc la scăderea secreției locale. Acinii glandulari Batholen se reduc ca număr și mărime. De asemenea, se constată o reducere a venelor glandulare și a fibrelor musculare.

Investigațiile ultrastructurei vulvei arată aproape dispariția hormonilor estrogenici de la nivelul labiilor și persistența la nivelul labial și clitoridian a receptorilor androgenici. Actul copulației se îngreunează, cu timpul devenind dificil. Apar cu frecvență mare pruritul vulvar, Kraurozisul vulvar, leucoplazia etc. [2 ; 3 ; 4 ; 17 ; 33 ; 28].

### 4.2.2. VAGINUL

Își reduce treptat dimensiunile în postmenopauză, cu 2 cm în lungime și 1 cm în lățime, cu o îngustare accentuată a 1/3 inferioare. Mucoasa își diminuă grosimea și elasticitatea, pliurile se reduc și dispar, 1/3 superioară vaginală devine infundibulară, vascularizația diminuă. Țesutul conjunctiv perivaginal se sclerozează. Mijloacele de suspensie și susținere involuează și fac frecvent apariția prolapsului genital.

Pe secțiunea histologică se constată o subțiere pînă la dispariția epiteliului vaginal, cu expunere în suprafață a straturilor subepiteliale.

De asemenea, lamele elastice sînt înlocuite cu fibre de colagen, pH-ul vaginal crește de la 4,5 la 7,4 și diminuă secreția vaginală. Dispar bacilii Döderlein și apare a multitudine de microbi saprofiți și patogeni. Crește nivelul beta-glicuronidazei și al fosfatazei acide. Crește producerea de IgG și IgA și încetează treptat producerea de colagen.

Se modifică indicele acidofil și picnotic, deoarece citologia vaginală este modificată prin lipsa hormonilor estrogeni și progesteroni.

Pundel descrie fortiul de menopauză ca fiind caracteristic prin apariția celulelor intermediare vaginale amestecate cu celule superficiale. Frotiul postmenopauzal este caracterizat prin prezența exclusivă a celulelor bazale și parabazale, a nucleilor intens cromatici și a leucocitelor, bacilul Döderlein absent.

### 4.2.3. URETRA

Uretrocelul este frecvent prin relaxarea mijloacelor de susținere a uretrei. Epiteliul uretrei este, și el, subțire, atrofic, reflectînd nivelul scăzut estrogenic. Studiul citologiei uretrovezicale reflectă, ca și citologia vaginală impregnarea scăzută estroprogestativă a organismului. Femeile în postmenopauză au frecvent disurie, infecții urinare și prolapsul mucoasei uretrale. Carcinomul este mai frecvent după 50 de ani [30 ; 51].



Scanned with OKEN Scanner

### 4.2.4. COLUL UTERIN

Devine mic, ferm, roz, pal, ia formă cilindro-conică. Creşte ţesutul conjunctiv în detrimentul ţesutului muscular. Vasele se reduc numeric, ca şi inervaţia colului. Mucoasa exocervicală devine fragilă şi prezintă frecvent hemoragii peteşiale şi/sau eroziuni. Raportul col corp uterin se modifică. Se modifică şi structurile de susţinere a colului cu alungirea şi prolabarea sa. Epiteliul extern pavimentos al colului se reduce progresiv, ca grosime, datorită reducerii numerice a straturilor celulare, precum şi diminuării celulelor. Vasele devin vizibile. În celulele exocolului se observă o creştere a frecvenţei disproporţiilor nucleu/citoplasmă, se reduc mitozele.

Glicogenul celular se reduce şi el treptat. Joncţiunea dintre epiteliu glandular şi cel malpighian nu e vizibilă. Glandele endocervicale devin rare şi îşi micşorează volumul cu scăderea secreţiei de mucus, ceea ce duce la diminuarea şi dispariţia glerei cervicale. Activitatea enzimatică celulară a colului este foarte redusă.

Ultrastructura arată însă niveluri înalte ale receptorului citozolic al estradiolului.

Testul Lahm-Schiller este negativ în 20% din cazuri. Eroziunile, ectropionul sînt frecvente în această perioadă cu keratoză şi parakeratoză, cu infecţii şi neoplazii de asemenea frecvente [28 ; 52 ; 27 ; 24 ; 25].

### 4.2.5. CORPUL UTERIN

Deşi în premenopauză pare hipertrofiat, volumul său în postmenopauză se reduce progresiv, mai ales cînd menopauza se instalează mai precoce. Corpul uterin involuează mai lent ca colul uterin. Consistenţa uterului creşte treptat în perioada climacterică. Cavitatea uterină cu aspect triunghiular este căptuşită cu o mucoasă netedă, albicioasă. Capacitatea cavităţii uterine scade treptat de la 5—6 $cm^3$ la 3—2 $cm^3$ [27 ; 36 ; 38 ; 5 ; 6 ; 7 ; 14 ; 15].

Vascularizaţia suferă procesul involutiv sclerotic, atît datorită leziunilor de vîrstă, cît şi datorită dispariţiei menstruaţiei şi, deci, a fluctuaţiei sanguine volumetrice. Vasele se reduc numeric şi îşi îngroaşă peretele. Limfaticele se reduc şi ele numeric. Inervaţia suferă şi ea involuţia. Peritoneul ce îmbracă uterul devine subţire şi friabil. Miometrul se reduce ca grosime prin hipertrofia celulelor musculare. Masa conjunctivă creşte treptat.

Endometrul suferă o atrofie progresivă cu glande rare şi de calibru redus. În premenopauză se constată hiperplazia glandulo-chistică endometrială, apoi endometrul devine atrofic, el se reduce ca grosime, dar în mod variabil de la un caz la altul şi chiar de la o regiune la alta (Novak). El este alcătuit acum din celule de formă cubică cu nuclei reduşi ca volum dispuşi centrali, uneori veziculari. Glandele endometriale sînt rare, frecvent dilatate microchistic, vasele din endometru îşi cresc friabilitatea (metroragii frecvente). Ţesutul conjunctiv e sărac în fibre elastice.



Scanned with OKEN Scanner

Histologic, miometrul este alcătuit din fibre dense de colagen ce separă fascicule musculare în involuție. Se constată, în unele cazuri, o hipotrofie miometrială ce realizează aspectul de leiomiomatoză difuză. Ultrastructura precizează dispariția receptorilor citozolici ai prostaglandinelor, atît în endo cît și miometru. Receptorul citozolic al estradiolului rămîne la niveluri crescute în miometru și mai reduse, abia detectabil, în endometru. Lipsa de apărare endometrială face posibilă creșterea frecvenței, infecției și a neoplaziei locale [39 ; 22 ; 29 ; 41].

### 4.2.6. TROMPELE UTERINE

Prezintă diminuarea lungimii și a diametrului transversal. Trompa devine filiformă și dreaptă cu perete subțire. Franjurile pavilionare se reduc și se aglutinează, uneori canalul tubar se obliterează în regiunea istmică. Mobilitatea trompei se reduce. Mijloacele sale de susținere se atrofiază și trompa cade în Douglas. Mucoasa devine subțire, cilii vibratili dispar treptat. Histologic se constată o atrofie marcată a celulelor ciliate și neciliate, epiteliul devine cubic pierzînd capacitatea secretorie [57].

### 4.2.7. OVARUL

Progresiv își diminuează volumul. Greutatea lui de la 8 g ajunge la 4 g. Fața externă a ovarului este neregulată, ratatinată datorită cicatrizărilor locurilor de evacuare a ovulelor cît și datorită procesului de scleroză corticală și medulară. Consistența treptat devine mai fermă. Vascularizația diminuă. Peretele vaselor se îngroașă. Apare situat topografic în foseta infra-ovariană, ca urmare a laxității ligamentului suspensor.

Histologic, se evidențiază degenerescența aparatului folicular, involuția scleroasă a cortexului și, în unele cazuri, și a stromei ovariene, în alte cazuri hiperplazia stromei cu prezența celulelor, ale căror aspect și echipament enzimatic sugerează activitate steroidogenezică. Se constată prezența la nivelul hilului ovarian a celulelor simpaticotrope Berger, cărora li se atribuie rolul de secreție a androgenilor ovarieni. Steroidogeneza există la nivel redus.

Csapo consideră că elementele hilului ovarian sînt cele responsabile de steroidogeneza ovariană postmenopauzală. Woitz consideră că stroma corticală transformă testosteronul în estrogeni.

Slaun White (1965) consideră că orice element celular de origină mezodermală a țesutului ovarian în anumite împrejurări sub influența gonadotrofilor hipofizari poate fi o sursă estrogenică sau androgenică. Ultrastructural, se constată că nu pot fi detectați receptori hormonali pentru gonadotropi la nivelul membranelor celulare ale corpului albicans, dar fixarea gonadotrofinelor la nivelul celulelor stromale este posibilă, probabil prin alt mecanism. Declinul în funcția ovariană determină creșterea hormonilor gonadotrofi hipofizari.

Această supraproducție continuă cîțiva ani. Foliculii devin, cu timpul, foarte puțin sensibili la gonadotrofine. Estrogenii se secretă deficitar, ovulația se oprește. Endometrul este și el impregnat deficitar.



Scanned with OKEN Scanner

Histologic s-a demonstrat că și după menopauză există foliculi și ovocite, dar acestea din urmă au o vitalitate scăzută, o structură deficitară [1 ; 9 ; 12 ; 28 ; 54 ; 59].

Trisomia 21 și sindromul Down este frecvent (1/2 000 nașteri la vîrsta tînără, 1/45 nașteri după 45 ani) ; în premenopauză se dezvoltă frecvent chiste foliculare.

### 4.2.8. SÎNUL

Se constată o modificare a formei glandei mamare, devenind mai alungită, mamelonul se depigmentează. Există o variabilitate în modificarea formei și volumul glandei mamare ce depinde de sex, rasă, paritate, obezitate etc.

Sînul poate lua aspect de sîn grăsos, deși țesutul celulo-grăsos se reduce, se reduc elementele fibroelastice precum și acinii și canalele galactofore. Histologic, se constată o intricare a transformării adipoase cu scleroză a țesutului conjunctiv de înveliș, o frecventă obliterare fibroasă a lumenului canalelor galactofore, prezența frecventă în infiltratul inflamator a macrofagelor conținînd lipofuscină, scleroza țesutului conjunctiv interlobular, involuția țesutului glandular cu posibilitatea persistenței unor insule de parenchim glandular activ, frecvența crescută a lobulilor atipici corespunzînd așa-numitei hiperplazii atipice.

Canalele galactofore sînt reduse, celulele mioepiteliale dispar progresiv. Vasele se reduc. Limfaticele își păstrează bine funcționalitatea. Stroma periductală descrește cu ectazia ductelor. Se descrie chiar o patologie a sînilor de 50 de ani, unde se constată dilatarea canalelor, condensarea secreției mamare, inflamație intraductală și periductală și interstițială cu predominența celulelor plasmocite. Cauza ar fi o condensare a secreției de lipide în prezența unei infecții bacteriene. Boala fibrochistică este frecventă între 45—55 ani [8 ; 10 ; 28 ; 32].

### 4.2.9. MIJLOACELE DE FIXARE ALE ORGANELOR GENITALE

Se constată o pierdere a tonicității lor, prin atrofia fibrelor musculare netede, țesutul conjunctiv este invadat de țesut adipos.

Ligamentele rotunde își mențin mult timp tonusul. Prolapsul genital este frecvent. Se constată o anteversie a bazinului ca urmare a accentuării cifozei toracice și lordozei lombare consecința relaxării mușchilor extensori.

## 4.3. IMUNITATEA ÎN MENOPAUZĂ

Imunitatea se definește ca o funcție generală în dezvoltarea onto și filogenetică prin care organismul printr-un sistem special (adaptat) recunoaște și respinge structurile antigene străine și recunoaște și conservă structurile antigenice proprii. Reacția față de antigenele străine (non-self) constituie răspunsul imunologic primar sau secundar, iar conser-



Scanned with OKEN Scanner

varea antigenelor proprii (self) constituie toleranța imunologică înăscută. Genetic ambele aceste ramuri sînt coordonate de o grupă de gene. Față de un antigen străin se mobilizează sistemul reticulo-endotelial, cu predominență sistemul fagocitar macrofagic care va încorpora antigenul. Macrofagul devine activ și prezintă structura antigenică specifică sistemului limfocitar.

Limfocitele T (timo-dependente) reglează răspunsul imunologic, transmițînd informația de reacție imună specifică, primită de la macrofag, limfocitelor B (burso-dependente), care vor efectua răspunsul imun anticorpic. Secreția de anticorpi se produce în plasmocite, ce provin din limfocitele B. Recent, s-a descoperit și un sistem de limfocite T care inhibă răspunsul imun. Concomitent cu răspunsul imun anticorpic, o populație de limfocite T și B stimulate de antigenele respective păstrează starea de imunitate în memoria imunologică, care condiționează la o nouă agresiune un răspuns promt.

Titrul anticorpilor și alte mecanisme cu acțiune de feed-back negativ, între care autoanticorpi (antianticorpi), sistează răspunsul imunologic și secreția de anticorpi. După Burnet și Medawar (premiul Nobel), în perioada embrionară față de antigenele proprii, sistemul imunocompetent capătă toleranță înnăscută. Există la limită și toleranță indusă arificială prin imunosupresie.

Teoria limitei lui Hayflick susține că in vitro orice linie celulară are o capacitate de diviziune limitată la 50 de generații, iar M. F. Burnet interpretează procesul de senescență ca proces general de alterare a imunității. La om masa de eritrocite și limfocite este comandată genetic de a se regenera în anumite limite. Aparatul imunologic cu populațiile și subpopulațiile de limfocite B și, mai ales, T se regenerează și se diferențiază spre sistemele de celule imune active în anumite limite dependente de evoluția timusului ca organ central de comandă. Se constată o creștere a morbidității prin infecția după 55 de ani. Cu vîrsta, timusul involuează pînă la dispariția corticalei. Aceasta înseamnă că sistemul limfoid T diminuă cantitativ și ca funcție la vîrstele înaintate. Tulburarea importantă este deficitul în producerea de anticorpi. Populația de limfocite B, deși pare normală, ea nu mai răspunde corespunzător în perioada postmenopauzală. Deficitul de răspuns în această perioadă este determinat și de o creștere a anticorpilor anti-idiopatici (anticorpi anti-anticorpi specifici care blochează receptorii limfocitelor B).

Cu vîrsta, cresc și limfocitele Ts, care inhibă răspunsul anticorpic.

O altă dereglare imună cu vîrsta ar fi frecvența neoplaziilor la vîrste mai înaintate. Este greu de explicat întrucît fenomenul de „supraveghere imună anticanceroasă" este un proces biologic posibil, dar nu foarte dovedit. Burnet a creeat următoarea noțiune ; în organism mutațiile spontane la întîmplare sînt 1/10 000 de diviziuni celulare, cu posibilitatea apariției unei celule canceroase.

Supravegherea imună anticanceroasă ar fi capacitatea homeostatică prin care celulele canceroase care apar sînt eliminate imunologic. În postmenopauză, și cu vîsta, sistemul imunitar (de limfocite T) slăbește mult și se instalează o paralizie imunologică cu facilitarea creșterii incidenței canceroase [28].



Scanned with OKEN Scanner

## 4.3.1. ALERGIA ÎN MENOPAUZĂ

Chiar pe linia unui echilibru femeia face reacții alergice cu manifestări mai evidente, în comparație cu bărbații. Se știe că estrogenii scad colinesteraza și influențează histaminaza, iar rolul histaminei în fenomenul alergic este bine cunoscut. Injectarea la femeie de histamină duce la o excreție urinară a unei cantitate mai mare de histaminază (și o cantitate mai mică de metilhistamină) decît la sexul masculin, ceea ce sugerează o mai mică capacitate de catabolizare a histaminei. Reacția cutanată la femeie variază astfel cu vîrsta.

Intensitatea reacției cutanate la tuberculină după sex și vîrstă (după Canetti) se observă în tabelul de mai jos :

*TABELUL 7*

| Vîrsta | Reacții slabe | | Reacții puternice | |
|---|---|---|---|---|
| | B | F | B | F |
| 15—20 | 48,6% | 26,3% | 21,4% | 34,7% |
| 21—30 | 48,6% | 26,3% | 21,4% | 34,7% |
| 31—40 | 39,6% | 35,4% | 16,3% | 27,3% |
| 41—50 | 52% | 41,8% | 13,7% | 31% |
| 51—60 | 60,2% | 46,8% | 9,3% | 17% |

## BIBLIOGRAFIE


1. Bijelow, B. : Comparison of ovarian and endometrial morphology spanning the menopauses, Obstet. and Gynec., 1958, nr. 11.
2. Bourg, M. ; Piton, R. : La chirurgie ginécologique de la femme âgée, Bull. Fed. Soc. Gynéc. Obstét. franç., 1953, nr. 5.
3. Bory, R. și colab. : Vulvar dyatrophy in the postmenopause period. Presse therm, clim., 1965, nr. 102, p. 110—112.
4. Barzin, P. și colab. : Gynecological pathology of the menopause Rev. méd. Liège, 1968, p. 16—25.
5. Bret, J. și colab. : Vaginites infectieuses. Rev. Prat. (Paris), 1967, nr. 32.
6. Barrows, Ch. H. : Cellular metabolism and ageing. Fed. Proc., 1956 vol. 15.
7. Beard, R. J. : *Genital Organs in the Menopause.* În : *Consensus on Menopause Research,* Ed. P. A. VAN KEPP, R. B. Greenblatt M. Albeaux Fernet, 1976, p. 29—31.
8. Becue, I. ; Vamcina, S. ; Hoff, J. ; Vitasse, M. C. : Le sein de la femme âgée et sa pathologie, în : La pathologie génitale de la femme au troisieme âge, XXIX, 23 Assises franç Gynéc. Reims, 24—27.V.1979. Ed. Masson et cie, 219—231.
9. Brandan, N. ; Mestwerdt, W. : Vergleichende enzymologische, endokrinologische und elektronenoptische. Untersuchungen über die Funktion des Ovars in der Postmenopause. Endokrinologie, 1973, 62, 150—174.
10. Brux, De J. : *La dystrophie menopause.* În : *La pathologie génitale de la femme au troisième âge, XXIX-es Assies franç.* Gynec., Reims, Ed. Mansson et Cie, 1979, 47—65.




Scanned with OKEN Scanner

## Capitolul 5

# PRINCIPALELE MANIFESTĂRI CLINICE ALE CLIMACTERIULUI FEMININ

Secundar modificării activității ovariene, apar o serie de tulburări ce se exteriorizează atenuat sau brutal în pre și postmenopauză. La circa 20% din femei climacteriul se desfășaoră fără manifestări clinice. La 65% simptomatologia este prezentă și determină importante modificări ale activității femeii. La 15% simptomele devin foarte bine evidențiate clinic ca urmare a dezechilibrelor create.

## 5.1. HEMORAGIILE UTERINE (METRORAGIILE) PRE ȘI POSTMENOPAUZALE

În premenopauză (perimenopauză) se întîlnesc frecvent metroragii disfuncționale, care sînt independente de o afecțiune organică locală sau generală (tumoră, infecție, boli de sistem etc.), dar consecutive modificărilor funcției ovariene, estroprogestative, ce produce modificări histologice sau metabolice la nivelul endometrului, tulburări de coagulare, tulburări vasculare și musculare locale. Aceste metroragii cunosc diferite mecanisme patogenice, aspect ilustrat de histopatologia variabilă a endometrului. Ele pot fi de două tipuri :

— Tipul anovulator, mai frecvente, care constau într-un simplu ciclu anovulator, astfel corpul galben nu se produce și, deci, nici progesteronul, mucoasa uterină neavînd incitația progesteronică, și instalîndu-se privațiunea estrogenică, se descuamează, sîngerează. Ciclurile sînt scurte, sîngerările uterine dese, neregulate (polimenoree).

— Tipul ovulator. Se produce ovulație și corpul galben, dar acesta este insuficient pentru o transformare secretorie normală a endometrului, clinic exteriorizîndu-se prin anomalii ale ritmicității ciclului menstrual (polimenoree, menometroragii) [70 ; 69].

Aceste metroragii, zise funcționale, apar cu predominență în premenopauză după vîrsta de 45 ani, îmbracă aproape toate formele clinice (polimenoree, oligomenoree, menometroragii, hipomenoree, hipermenoree etc.) [71, 72].

Hemoragiile se manifestă de așa manieră încît femeia nu mai știe cînd a avut menstruație și cînd trebuie să vină următoarea.

Testele paraclinice dovedesc impregnarea estrogenică a endometrului și lipsa progesteronului prin absența corpului galben sau o insuficiență a corpului galben. Este o hiperestrogenie relativă, deoarece, în mod normal, și estrogenii sînt scăzuți față de nivelul lor la femeia în plină activitate genitală, dar în lipsa progesteronului activitatea lor este crescută.

Hiperstimularea gonadică hipofizară, caracteristică acestei perioade, poate determina chistizarea foliculilor ovarieni existenți cu o hipersecreție estrogenică (hiperestrogenia absolută). Sub influența acestor estrogeni endometrul se hiperplaziază și proliferează glandulochistic [72]. Acest endometru patologic se descuamează deficitar la privațiunea hormonală estrogenică care urmează, exteriorizînd clinic metroragia nesistematizată.

Schröder a descris, sub denumirea de *metropatie hemoragică Schröder*, un sindrom clinic ce se caracterizează prin episoade de sîngerare uterină de intensitate variabilă, ce durează zile și săptămîni. După oprirea sîngerării, urmează perioade de 5—7 săptămîni de amenoree.

Studiul histopatologic al endometrului și al ovarelor la femeia cu acest sindrom a făcut pe Schröder să susțină etiologia hiperestrogenică. Persistența unor foliculi ovarieni atrezici, dar cu secreție estrogenică, fără secreție progesteronică prin lipsă de ovulație și de formare a corpului galben, face ca endometrul să reacționeze grandulo-chistic.

Pierderile de sînge persistă pînă cînd fie estrogenii cresc și refac mucoase, fie se produce o involuție generală (menopauză), fie se administrează un tratament adecvat. Explicațiile bazate pe hiperestrogenie nu sînt încă, nici ele, suficiente (Roger) fiindcă și la păstrarea nivelului crescut estrogenic timp îndelungat mucoasa uterină sîngerează în unele cazuri [70 ; 69 ; 71 ; 72].

Concentrația estradiolului în endometru și țesutul miometrial variază paralel cu concentrația plasmatică din timpul ciclului menstrual. Concentrația estronei (hormonul menopauzei) nu este sincronizată cu concentrația plasmatică. Acest fapt tulbură interconversia estrogenilor în uter, reacție catalizată de 17 beta-hidroxisteroid — dehidrogenaza cu repercusiuni în fiziologia uterului. În citoplasma celulei endometriale, estrogenii se leagă cu o proteină receptor cu un mare grad de afinitate. Ca rezultat al acestei interacțiuni, se schimbă anumite proprietăți ale receptorului proteic și aceste schimbări sînt necesare pentru translația complexului steroid-receptor în nucleu. Activitatea receptorului estrogenic celular crește cu creșterea producției de estrogeni. Disocierea estrogenului și ieșirea din nucleu este un proces fiziologic. În nucleu complexul estrogen-receptor se atașază la cromatină și stimulează sinteza de ADN și ARN, sinteza receptorului progesteronic, sinteza unei proteine estrogenice specifice, respectiv sinteze în vederea inducerii efectului specific structurii. Se admite sîngerarea uterină și dintr-un endometru atrofic prezent, uneori, la sfîrșitul perimenopauzei, dar sigur în postmenopauză. Trei cauze sînt implicate în această sîngerare :

— În condițiile unei arterioscleroze a arterelor endometriale, în special la cazurile cu patologie asociată (hipertensiune, diabet zaharat), la care se produce o necroză endometrială localizată, secundară ischemiei ;

— Prin tulburări de statică, respectiv prin prolaps uterin cu ruptura posibilă a venelor endometriale [71 ; 72] ;

— Ca urmare a rupturii chisturilor scleroatrofice ovariene, cu implicație pe endometru.

Hemoragiile uterine postmenopauzale — hemoragiile disfuncționale — după menopauză nu sînt o raritate și nu orice hemoragie trebuie considerată ca produsă de o leziune canceroasă. O parte sînt provocate de redeșteptarea endometrului în urma unei estrogenii ovariene, sau în urma



Scanned with OKEN Scanner

unui tratament estrogenic prin hiperplazia endometrială indusă, sau datorită altei structuri ce secretă estrogeni. Totuși, hemoragiile ce apar la un an după instalarea menopauzei și în postmenopauză impun chiuretajul uterin bioptic, deoarece incidența cu cancerul este de aproximativ 13%. S-a constatat că asocierea ciclică a progestativelor la tratamentul estrogenic reduce incidența hiperplaziei endometrului. Baza biochimică a acestui efect actual cunoscut constă în reducerea numărului receptorilor uterini ai 17 beta-estradiolului și în creșterea capacității endometrului de a inactiva 17 beta-estradiolul. Endometrul, atrofic în postmenopauză, poate sîngera și prin mecanismele de ischemie endometrială cu necroză parțială, prin modificări locale ale raportului coagulare-fibrinoliză, sau alte modificări structurale, toate acestea la nivel infraclinic, încît, deși cu substrat organic, acestea par hemoragii disfuncționale.

Diagnosticul clinic de hemoragie uterină funcțională (disfuncțională) se stabilește printr-o anamneză atentă, prin examenul obiectiv general și prin examenul amănunțit al sistemului reproductiv.

Examenele paraclinice vin să completeze și să facă diagnosticul diferențial cu leziunile organice în organele genitale și, eventual, cauza unei hemoragii în cadrul bolilor de sistem [71 ; 72 ; 70].

Examenele paraclinice cuprind : frotiul citovaginal cervical și endouterin Babeș—Papanicolau, frotiul citohormonal, histeroscopia, HSG, biopsia de endometru, celioscopia cu biopsia percelioscopică, examenul hematologic în vederea diagnosticului unei boli de sistem (trombopenii, trombopatii, deficite ale fracțiunilor de coagulare), cercetarea friabilității vaselor, eventual curba temperaturii bazale, determinări hormonale urinare și plasmatice statistice și dinamice, Rx. șa turcească. În felul acesta pot fi excluse :

— Leziunile vulvo-vaginale cu hemoragie genitală (ectropionul meatului uretral, vulvo-vaginitele atrofice, infecțioase, polipii vaginali, alte tumori benigne și maligne locale) ;

— Leziunile colului uterin (ulcerații traumatice, cervicitele atrofice, displaziile cervicale, tumorile benigne și maligne ale colului ;

— Leziuni ale corpului uterin (hiperplazii glandulochistice persistente, polipi mucoși ai endometrului, atrofia endometrială marcată, polipi fibroși, fibromul uterin, cancerul uterin, metritele senile, tuberculoza endometrială, endometrioza, tulburările de statică uterină etc) ;

— Leziuni ale ovarelor (tumori estrogeno-secretante, tecom, ginandroblastom, cancerul de ovar, distrofiile de ovar, infecțiile ovariene).

— Cauze generale (coagulopatii, patologie iatrogenă ca hormonoterapia, anticoagulantoterapia, tratament cu L-Dopa) ;

— Hemoragiile uterine de natură endocrină în afara complexului hipotalamus-hipofiză-ovar ca : hipertiroidie, hipotiroidie, leziuni pancreatice, leziuni de corticosuprarenală ;

— Hemoragiile uterine determinate de leziuni hepatice (estrogenii nu sînt metabolizați) ;

— Hemoragiile uterine din bolile infecțioase generale și locale ;

— Hemoragiile uterine prin tulburări metabolice locale și generale ;

— Hemoragiile uterine din carențele de fier ;

— Hemoragiile uterine de origine nervoasă, psihică ;

— Hemoragiile uterine din tulburările circulației limfatice.



Scanned with OKEN Scanner

Trebuie avut tot timpul în vedere posibilitatea hemoragiei prin infecție inaparentă clinic, care acționează asupra vaselor din endometru, sau determină o perturbare a funcției ovariene (ovare microchistice). Oprirea hemoragiei după tratament atiinflamator în acest sens este o dovadă a acestei etiologii [72].

În ovarul restant are loc o distrofie a acestuia cu secreția permanentă și exagerată de estrogeni ca urmare a creșterii gonadotrofinelor hipofizare în climacteriu, metroragia fiind consecința acțiunii estrogenilor în lipsa progesteronului pe endometru.

Atenție la fibroamele mici subseroase, asociate hiperestrogeniei și la hemoragiile disfuncționale (sine/materia !).

Cercetări noi de ultrastructură și de citochimie vor elucida cauza lor probabilă prin modificări locale infraclinice, structurale și funcționale. Ciclurile neregulate se întind pe 3—4 ani, apoi se instalează amenoreea. Amenoreea de menopauză înseamnă, de fapt, oprirea definitivă a ciclului menstrual. Această fază este dominată de tulburări neurovegetative, ca valuri de căldură, transpirații, amețeli, dureri de sîn, cefalee.

## 5.2. TULBURĂRI NEURO-VEGETATIVE

Perioada climacterică poate fi marcată de prezența valurilor de căldură (bufeurilor), însoțite de transpirații și cefalee migrenoasă. Aceste simptome vasomotorii au o intensitate, moment de apariție și durabilitate variabilă de la individ la individ ; depinzînd de tipul de sistem nervos, echilibrul psihoafectiv al femeii, nivelul cultural educațional, funcția

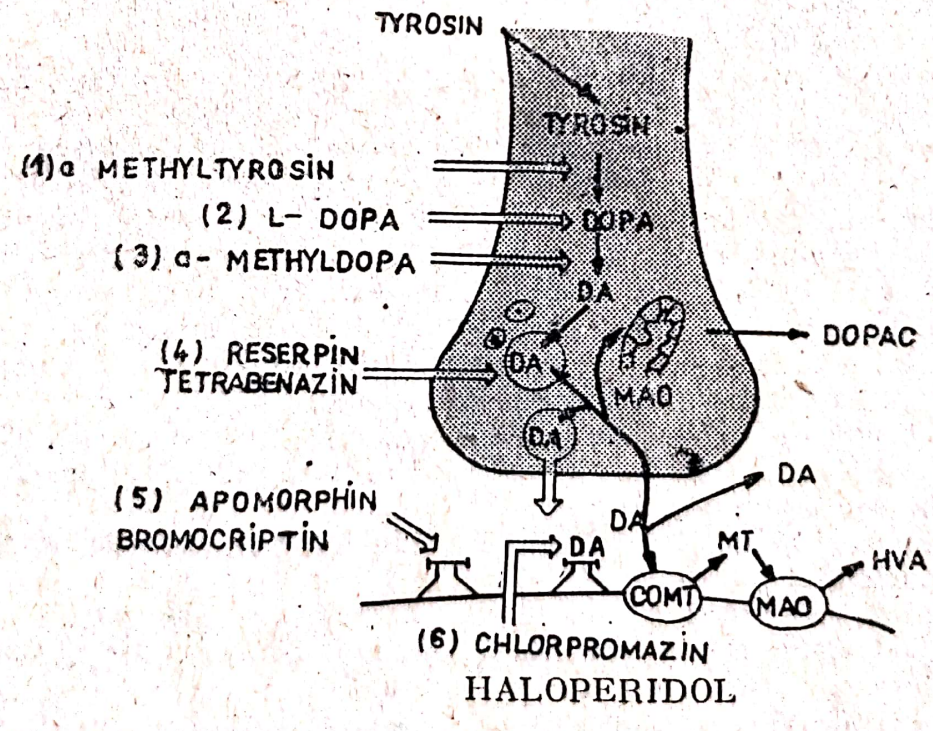



*Fig. 23.* Posibilități de interferență la nivelul unei sinapse dopaminice (după Harnykiewicz, 1978).

socio-economică, mediul rural sau urban în care trăiește. Femeile cu sistem nervos echilibrat și cu o viață afectivă normală, liniștită, trec ușor perioada. Tulburările sînt mult mai reduse în mediul rural și mai frecvente în mediul urban. 75% din femei acuză aceste simptome, o parte dintre acestea le socotesc veritabile boli și acționează ca atare [69 ; 72].

Valurile de căldură, alternînd cu frig (bufeurile), apar ca un val congestiv care în cîteva secunde cuprinde corpul de la picioare pînă la față, împurpurînd toate aceste segmente. Bolnava acuză și vertij, spaimă. Bufeurile sînt, de obicei, asociate cu transpirații și creșterea tranzitorie a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale. Frecvența apariției acestor simptome este foarte variată, de 3—4 ori pe zi, alte ori la fiecare oră. Apariția lor nocturnă determină insomnii și fatigabilitate. Femeia se trezește noaptea tresărind, se sufocă sub lenjerie, se acoperă de sudoare, are crampe musculare, parestezii, cefalee, vertij.

Vasodilatația bruscă poate fi localizată pe anumite porțiuni ale organismului, cum ar fi fața și gîtul. Bufeurile sînt caracterizate prin o senzație de căldură supărătoare, ele se termină cu crizele sudorale localizate sau generalizate după care în unele cazuri se instalează un frison scurt. Asocierea durerilor precordiale poate realiza sindromul unei false angine pectorale.

De asemenea, se întîlnesc asociate tulburări angioneurotice sub formă de sindrom Raynaud. În toate aceste cazuri se impune un examen clinic și paraclinic complex și amănunțit.

Explicarea acestor tulburări cunoaște mai multe teorii. S-a încercat implicarea deficitului cantitativ al estrogenilor, hormoni care ar avea rol stabilizator al sistemului nervos vegetativ.

Deficitul estrogenic stimulează sistemul nervos parasimpatic dezechilibrînd astfel balanța vegetativă. În aceste condiții, organismul tinde să refacă echilibrul prin hipersimpaticotonie. Deși relația între instabilitatea vasomotorie, valurile de căldură generate de excesul de catecolamine și deficitul estrogenic nu este încă complet elucidată, în sprijinul acesteia se menționează :

— Controlul terapeutic al acestor tulburări după administrarea de estrogeni ;

— Administrarea clomifenului, antiestrogen care acționează direct asupra receptorilor hipotalamici ai estradiolului și determină bufeuri care dispar la suprimarea sa.

Prin contraargumente se citează :

— Absența bufeurilor la femeile tinere cu amenoree hipoestrogenică ;

— Absența diferențelor semnificative în ceea ce privește nivelul estrogenic la femeile cu bufeuri față de cele fără tulburări similare ;

— Reapariția bufeurilor sub influența unor situații de stress. Pentru ca deficitul estrogenic să poată condiționa echilibrul funcțional dintre hipotalamus și sistemul nervos vegetativ, apare necesar ca femeia să fi fost expusă mai mulți ani la acțiunea hormonilor estrogenici. Apariția frecventă a bufeurilor și în postmenopauză a fost atribuită și nivelurilor crescute ale gonadotrofinelor, în special al LH-ului și FSH-ului.

Cu toate acestea însă, femeile tinere cu amenoree prin insuficiență ovariană și cu niveluri crescute de FSH nu au astfel de modificări neurovegetative.



Scanned with OKEN Scanner

Substanțele implicate ca intermediari în apariția bufeurilor sînt catecolaminele. După cum se știe din capitolele anterioare, există relații strînse între nivelul estrogenilor și sistemul catecolaminelor din creier. Nivelele scăzute de estrogeni pot afecta sinteza și turnoverul catecolaminelor din creier (în eminența mediană).

Estrogenii au efect monaminoxidazo-inhibitor (monaminoxidaza este o enzimă care reglează concentrația monaminelor în creier). Catecolestrogenul (combinație dintre estrogeni și catecolamine) poate inhiba competitiv degradarea catecolaminelor în creier [75].

Totodată, catecolaminele au rol în secreția de LH. O simptomatologie aproape identică (congestie în 1/3 superioară a corpului însoțită de senzația de căldură, anxietate, tahicardie, creșterea pasageră a TA) se observă în tumorile secretante de serotonină sau cele secretante de catecolamine (feocromocitom, tumori cu celule argentafine, carcinoid intestinal). Pacorny și Schmit constată o eliminare crescută a produșilor de degradare ai serotoninei.

Bărbații tratați cu estrogeni pentru cancer de prostată prezintă bufeuri la oprirea tratamentului estrogenic. Reiese că aceste tulburări vasomotorii apar cu o simptomatologie ce caracterizează descărcările scurte și bruște de catecolamine (serotonina sau adrenalina), dar și la privarea organismului de o sursă de estrogeni (fetele cu agenezie ovariană netratate estrogenic nu fac bufeuri).

Cunoscînd interrelația dintre estrogeni și aminele biogene cerebrale (catecolestrogenii), explicăm în parte fizipatologia bufeurilor. Predispoziția neuro-vegetativă, un teren distonic, pare a fi favorabil dezvoltării acestui sindrom vegetativ. Hormonii tiroidieni sînt implicați și ei în apariția bufeurilor. Lauras încadrează tulburările neurovegetative în așa-numitul sindrom de deficiențe biocatalitice (hormonale, enzimatice, catecolamine etc.). Tulburarea centrilor diencefalici prin modificările sistemelor de reglare explică, în parte, multiple anomalii funcționale și, respectiv, multiplele simptome (tulburări termice, tulburări ale apetitului, tulburări cardiace, vasomotorii, tulburări psihice, sexuale etc.). Ar predomina o hipertonie diencefalică. Ca urmare a dezechilibrului dintre hipotalamus și sistemul vegetativ, respectiv prin instabilitate vasomotorie, în special la nivelul vaselor sanguine cutanate crește temperatura cutanată, apare vasodilatația periferică și se modifică activitatea electrodermică. Nici una din aceste teorii nu explică de ce tulburările neurovegetative sînt atît de variabile, dispărînd spontan fără tratament, cu toată deficiența estrogenică și a nivelului ridicat de gonadotrofine [69 ; 73].

În toate perioadele pre-postmenopauză pot apare asociat bufeurilor dureri musculare, iritabilitate, adinamie, depresiune psihică, parestezii, insomnii, palpitații, tahicardie, amețeli, cefalee migrenoidă. Cefaleea ar fi generată de perturbarea metabolismului histaminei, catecolaminelor cu creșterea semnificativă a nivelului norepinefrinei.

Se mai întîlnesc : meteorism abdominal, constipație, diaree, hemoragii nazale, mamare, scăderea atenției, a concentrării, algii mamare, mastodinie, tulburări de circulație periferică, spasme ale vezicii biliare.



Scanned with OKEN Scanner

82% din femei prezintă bufeuri mai mult de un an, 25% se plîng de aceste simptome pe o perioadă mai lungă de cinci ani. Durata episodului variază de la un moment pînă la 10 minute cu o frecvență de 1—2 pe oră pînă la 1—2 pe săptămînă. Temperatura tegumentelor crește treptat, fiind cea mai mare la nivelul degetelor. Estrogenii rămîn medicamentul de elecție în combaterea bufeurilor.

## 5.3. TULBURĂRILE PSIHICE

Trecerea prin perioada climacterică este ușoară la femeile echilibrate și mai grea la femeile cu un psihic labil. Se înregistrează la acestea exaltări emoționale. Unele femei sînt obsedate de frica îmbătrînirii și deprimate de un sentiment al inutilității. Există o instabilitate psihică marcată de stări de tensiune și depresiune, de sentimentul de frustrare. Se perturbă, uneori, relațiile sociale, se înregistrează mai frecvent apariția în perioada climacterică a delirului erotic, melancolic, mistic, psihozei involutive.

Conștientizarea vîrstei înaintate, a pierderii parțiale a feminității, însingurarea își pun amprenta implicit pe psihicul unei femei. Se întîlnesc, uneori, tulburări psihosexuale (scade sau se exacerbează apetitul sexual). Instabilitatea psihică este semnul dominant. Activitatea intensă este urmată brusc de o depresiune cu insomnii și cefalee. Joaké descrie, la unele femei, o cochetărie neadecvată și o activitate de tip maniacal [14 ; 20 ; 36].

Femeia poate fi entuziasmată repede de o idee nouă, de o ideologie nouă, își descoperă talentele, devine mai dominantă, exigentă. Alteori, se năpustește pe muzică, pictură sau animale. Se întîlnesc psihoze, mai ales melancolice, dar acestea nu sînt niciodată specifice menopauzei. Ele sînt puse în evidență de menopauză, dar sînt specifice unui anumit teren. Se cunoaște existența relației dintre sfera genitală și viața afectivă a femeii. Orice stare afectivă a femeii se însoțește de modificări fiziologice (catecolamine, hormoni) ce se înregistrează clinic (paloare, tremur), dar și echilibrul hormonal, metabolic, influențează afectivitatea, cu o marcată deosebire individuală. Tulburările de ordin psihic nu ar fi legate direct de reducerea nivelului estrogenilor, fapt demonstrat de prezența lor frecventă în premenopauză (perimenopauză), cînd nivelul estrogenic nu a scăzut considerabil. Acest fapt ia în discuție responsabilitatea patogenică, mai degrabă a unor factori exogeni, care conduc la manifestarea și accentuarea labilității mintale constituționale. Cu toate acestea, este dovedită relația între fenomenele depresive ale menopauzei și scăderea unui produs metabolic al serotoninei (5 hidroxitriptamina).

Activitatea redusă catecolaminică a creierului este implicată în depresiunile psihice de menopauză. Predomină insomnia, iritabilitatea, labilitatea psihică și emoțională, acestea, desigur, numai în menopauza patologică, menopauza normală lăsînd calea deschisă pentru afirmarea femeii în toate domeniile.



Scanned with OKEN Scanner

## 5.4. MODIFICĂRILE TROFICE GENITALE

Se definesc și se accentuează în postmenopauză. Distrofiile vulvare traduc tulburări trofice care provoacă scleroatrofia regiunii vulvare. Etiopatogenia lor nu este perfect cunoscută. Faptul că ele se întîlnesc mai frecvent la menopauză și, uneori, și în perioada prepubertară, a incriminat terenul și respectiv lipsa hormonilor ovarieni. S-a acordat un rol și infecțiilor locale. Ambelor teorii li se admite doar un rol favorizant. Alte explicații ar fi degenerarea neurotrofică locală, alterări ale vaselor din derm, tulburări în metabolismul celular prin carență de fier, vitamine, acid folic, alergie locală.

Aspectele clinice sub care apar aceste distrofii vulvare sînt Kraurozisul vulvar, lichenul scleroatrofic, atrofia vulvară.

### 5.4.1. LICHENUL SCLEROATROFIC (L.S.A.)

Afecțiunea a suscitat numeroase discuții asupra numirii. Uniciștii argumentînd prin identificarea histopatologică, confundă voit L.S.A. cu Kraurozisul vulvar. Dualiștii care cîștigă teren separă cele două afecțiuni. Alți autori, situîndu-se pe o poziție intermediară, admit posibilitatea că la aproximativ 50% din femeile în menopauză, L.S.A. se poate transforma în Kraurozis vulvar. Apare, de obicei, în jurul vîrstei de 50 de ani sub formă de mici pete albe sidefii, rar gălbui, ușor Keratozice, confluînd în plăci sau plăcarde cu contururi rotunjite, policiclice sînt ușor infiltrate și bine delimitate.

Debutează pe fața internă a labiilor mari, extinzîndu-se lent la restul mucoasei vulvare și tegumentul limitrof (labii, șanțurile genitocrurale, perineu, anus). Se întîlnește și pe tegumente, la distanță. Evocatoare pentru diagnostic sînt tocmai leziunile din regiunile perivulvare, de obicei simetric dispuse și prezentînd adesea pe suprafața lor mici dopuri cornoase, cenușii, semn patognomonic pentru L.S.A. al pielii, dar absent pentru L.S.A. al mucoaselor. Placardele perivulvare, albe-vitiligoide sau roz violacee, ușor scuamoase, se extind mai ales pe regiunea perineală și perianală. În formele mixte, în care coexistă cu un Kraurosis vulvar L.S.A., participă la procesul sclero-atrofic al labiilor mici și regiunii clitoridiene, favorizînd stenozarea orificiului vaginal, care devine rigid, inextensibil. Tardiv, după o perioadă variabilă de evoluție, sînt posibilie complicații, mai ales în forma mixtă ca : fisuri, eroziuni, ulcerații, plăci Keratozice circumscrise, sau albe leucoplazice cu risc crescut de transformare malignă.

L.S.A., prin el însuși, nu este o leziune precanceroasă. Malignizarea se observă doar în formele complicate cu leucoplazie. În L.S.A., pur, pruritul este inconstant, bolnava acuză, de obicei, o senzație de arsură, de disconfort variabil ca intensitate și uneori dispareunie. Apariția pruritului atrage atenția asupra unei posibile complicații leucoplazice [72 ; 73].

Histologic, se caracterizează prin atrofia epidermului, cu scleroză hialină în porțiunea superficială a dermului. Dermul este edematiat con-

ținînd un infiltrat inflamator în bandă, cu limita superioară netă, caracterizată fiind banda fibroasă interpusă între infiltrat și epiderm. Tratamentul va fi expus la tratamentul menopauzei.

### 5.4.2. KRAUROZISUL VULVAR

Reprezintă, ca și L.S.A., o stare distrofică cu care prezintă similitudine histologică, dar se deosebește clinic prin :

— Apariția rară la femeile cu menopauză precoce sau la cele castrate (?), niciodată la copil, predominînd la femeile în postmenopauză tardivă ;

— Leziunea este limitată strict la mucoasa vulvară, cu involuția anatomică a labiilor și clitorisului și stenozarea constantă a orificiului vaginal ;

— Absența leziunilor perivulvare.

*Aspectul clinic :* infiltrarea mucoasei, care apare albicioasă, lucioasă, pierzîndu-și supleţea și micile pliuri ; zone depigmentare alături de zone hiperpigmentare. Pruritul este inconstant și cînd există e variabil ca intensitate. Uneori, bolnava acuză dureri sau arsuri. Intensificarea pruritului trebuie să ducă la suspiciunea apariției unei leucoplazii. În forma de asociere cu L.S.A., sclerozarea vulvei se face mai rapid.

Complicațiile posibile : sufuziuni sanguine, eroziuni, lichenificare, leucoplazie, neoplasm. Pruritul rebel duce la tulburări psihice (insomnii, nevroze).

Histologic, apare atrofia epidermului, cu hiperkeratoză și fibrozarea dermului cu dispariția colagenului elastic. Tratamentul va fi redat la tratamentul menopauzei [72 ; 73].

### 5.4.3. ATROFIA VULVEI

Se obișnuiește să se diferențieze o a treia stare distrofică a vulvei, respectiv atrofia vulvei. Unele particularități o deosebesc de Kraurozisul vulvar, fiind vorba de o atrofie a mucoasei labiilor și clitorisului fără infiltrație : mucoasa rămîne suplă, dar mult subțiată. Porțiunea internă a vestibulului vaginal este roșie și lucioasă, părînd erodată. Zona roșie este net delimitată de zona exterioară, unde mucoasa atrofică apare roz-albicioasă, în foiță de țigară, pruritul este absent, dar există dispareunie și arsuri cu tulburări psihice [72 ; 73].

### 5.4.4. VAGINITA ATROFICĂ

Este datorată deficitului estrogenic. Mucoasa vaginală este subțiată cu aspect inflamator. Examenul citologic vaginal evidențiază predominența celulelor parabazale. În unele cazuri este asimptomatică, frecvent produce tulburări ale sexualității, dispareunie. Reducerea troficității vul-



Scanned with OKEN Scanner

vare prin lipsa estrogenilor favorizează apariția infecțiilor. Clinic se caracterizează prin leucoree, cantitativ variabilă, cu striații sanguinolente accentuate de traumatisme cu senzația de jenă și arsură sau prurit.

Diagnosticul este ușor de stabilit prin anamneză, examenul clinic, ginecologic, inspecția cu valvele și, mai ales, cu colposcopul. Acestea pun în evidență o mucoasă palidă, atrofică cu vascularizație evidentă prin transparența epiteliului vaginal, dispusă în mod neregulat în jurul foliculilor limfatici. Involuția organului datorită scăderii concentrației estrogenilor, reducerea mecanismelor biologice generale și tisulare locale de apărare antimicrobiană fac ca virulența acestora să fie mare [72 ; 73].

### 5.4.5. LEUCOPLAZIA VULVARĂ

Este o formă clinică de distrofie vulvară întîlnită în menopauză (postmenopauză).

Se caracterizează prin apariția pe mucoasa labiilor mici în jurul introitului vulvar și, în special, la comisura posterioară a unor pete albe sidefii reliefate, mamelonate cu contur net de mărime variabilă, formă rotundă sau poligonală. Clinic se exteriorizează în 90% din cazuri prin senzația de arsură, înțepături, usturimi, mîncărimi sau jenă locală. În 10% din cazuri nu dă nici o senzație bolnavei și este descoperită cu ocazia unui examen ginecologic.

Evolutiv apare sub forma unor pete de congestie și edem, apoi locul lezional se îngroașă, devine hipertrofic, se delimitează de regiunea învecinată, se albește, devine sensibil producînd senzații diferite bolnavei descrise variabil. Este faza hipertrofică.

Substratul histopatologic este caracterizat prin scleroza țesutului conjunctiv subiacent, absența fibrelor elastice, care duce la indurarea tegumentelor sau a mucoasei. Elementele celulare apar la microscop, cu modificări de tip diskeratozic, paracheratozic, atipii celulare, fapt care îndreptățește pe unii histologi să o considere ca leziune precanceroasă.

Etiopatogenia este încă necunoscută, dar frecvența de apariție în perioada de postmenopauză a determinat concepția etiopatogenică a carenței estrogenice. Dar, nu a fost confirmată experimental această etiopatogenie, iar leziunea apare și la femei cu cicluri menstruale normale.

Hipovitaminoza A, inflamația, traumatismul au fost, de asemenea, incriminate în etiologia bolii. Relația cu cancerul in situ este foarte variată [23,1%], Miller ; (50%) Taussing. Diagnosticul este clinic colposcopic, histopatologic.

Leucoplazia poate apare și la nivelul colului, fiind diagnosticată aici clinic, colposcopic, bioptic [71 ; 72 ; 73].

### 5.4.6. CERVICITA ATROFICĂ

Prin reducerea troficității epiteliului pavimentos al exocolului cu reducerea rezistenței mecanice la factorii iritativi, precum și a reacțiilor tisulare antiinflamatoare se determină posibilitatea realizării eroziunilor mecanice, iritative și a inflamațiilor.



Scanned with OKEN Scanner

Clinic, cervicitele se evidențiază prin leucoree ; la inspecția colului se observă leziunea epiteliului reprezentată prin zone roșietice periorificiale. Este necesar examenul colposcopic și uneori biopsia pentru precizarea caracterului leziunii, precum și examenul bacteriologic pentru confirmarea infecției [73].

### 5.4.7. ENDOMETRITA ȘI METRITA ATROFICĂ

Atrofia endometrului îl face mai puțin rezistent la agresiunea microbiană și neoplazică. Endometrita și metrita atrofică se caracterizează prin leucoree, jenă pelviană, durere, metroragii.

Diagnosticul se precizează prin anamneză, prin examenul clinic, ginecologic, care constată un uter gvasinormal, dureros, iar inspecția cu valvele pune în evidență scurgerea leucoreică prin orificiul extern al colului. Examenul de laborator bacteriologic pune în evidență microbii patogeni și confirmă infecția endometrului atrofic. La nevoie, după tratamentul antiinflamator se impune biopsia.

### 5.4.8. PRURITUL VULVAR

Este un simptom care definește senzația imperioasă de scărpinare, localizată mai ales în regiunea vulvară. Este uneori dificil de exprimat de către bolnavă, dar majoritatea bolnavelor accentuează caracterul imperios al scărpinării și senzația de liniștire în urma gratajului. Este o senzație de cele mai multe ori progresivă pînă la durere, obsesie, insomnii și disperare. Apare mai ales către sfîrșitul postmenopauzei. Poate apare în două condiții distincte :

— Ca simptom însoțind afecțiuni bine definite, care au ca sediu de elecție sau întîmplător vulva (Kraurozisul vulvar, boala Bowen, boala Paget), vulvovaginite de diverse cauze (diabetică, trichomoniazică, vaginita micotică, vulvita oxiurică), lichenul scleroatrofic, leucoplazia, dermatita seboreică, dermatita de contact, tumori vulvare. Unele boli cu caracter general ca diabetul, alergiile medicamentoase, bolile alergice și virotice, hipovitaminoze, anemiile, T.B.C., etc. pot determina prurit vulvar ;

— Ca prurit sine materia în absența oricărei leziuni clinice, în care majoritatea autorilor îl consideră psihogen, unii invocă și eventual un dezechilibru hormonal.

Mecanismul intim al pruritului vulvar nu este elucidat complet. Se consideră că senzația pruriginoasă apare ori de cîte ori procesele patologice determină apariția în celulele epidermului a unor enzime de tipul proteinază, catepsină, care acționînd prin liză asupra proteinelor intracelulare ale celulelor epidermului, pun în libertate histamina, declanșînd senzația pruriginoasă. Intensitatea senzației pruriginoase este în raport de concentrația de histamină tisulară eliberată ; de integritatea structural-funcțională a terminațiilor senzitive intradermice și de particularitățile de percepție individuală [72 ; 73].



Scanned with OKEN Scanner

Componenta psihică are o importanță deosebită. Actualmente, se consideră că ar interveni, în afară de mediatorii chimici clasici și prostaglandina E, posibili și alți mediatori, avînd ca prim efect vasodilatația care este mult accentuată după scărpinat.

În legătură cu pruritul de origine psihică, amintim că este o stare „cenestopatică" de natură psihogenă. Este vorba de parestezii vulvare din cele mai variate (dureri, arsuri, înțepături), cu schimbarea sediului în diverse zone ale vulvei. Gratajul prelungit poate, el însuși, realiza leziuni ce devin forme clinico-anatomice distincte ca forma lichenoidă (hipertrofia straturilor superficiale ale tegumentelor labiilor mari și mucoasei labiilor mari realizînd leziuni similare L.S.A.) și forma exematoidă caracterizată prin macerare și infecție. Diagnosticul este, deseori, ușor de stabilit prin anamneză (se caută defectele de igienă), examenul clinic, ginecologic și general. De cele mai multe ori, este nevoie și de studiul bacteriologic, chimic al conținutului vulvo-vaginal, cercetarea ouălor de paraziți în fecale, glicemia, se verifică funcțiile hepatice, renale etc., rareori este necesară colaborarea cu neuropsihiatrul, dermatologul, endocrinologul.

## 5.5. OSTEOPOROZA ÎN CLIMACTERIU

După menopauză, 25% din femei prezintă osteoporoză marcată. Apariția acesteia este asociată cu deficitul estrogenic, care ar sensibiliza osul la acțiunea parathormonului sau modifică metabolismul vitaminei D active 1,25 dihidroxycolecalciferolul (vitamina $D_3$) implicată în metabolismul calciului. Dintre argumente se citează :

— Incidența crescută a osteoporozei după menopauză ;

— Apariția osteoporozei la femeile ovariectomizate înainte de menopauză, indiferent de vîrstă [5].

— Tratamentul cu estrogeni ameliorează boala.

În osteoporoză, structura osului este în general normală, dar se produce o depletiție de calciu din os (încetinește fie osteogeneza, fie crește resorbția osului). Efectul estrogenilor ar fi de fixare a calciului și fosfaților în os și reducerea pierderilor de calciu.

Estrogenii ar lucra prin calcitonină [54 ; 55 ; 6 ; 31 ; 32].

Pentru apariția osteoporozei este însă nevoie de acțiunea mai multor factori, ci nu numai a carenței estrogenice.

Studii efectuate pe o durată de 10 ani pe 4 000 femei și 1 000 de bărbați cu sănătatea normală au arătat că densitatea osoasă este mult mai mare la bărbați decît la femei. Factorii care contribuie la incidența mare a densității osoase scăzute la femeie sînt :

— Consumul de calciu legat de sarcină (în timpul sarcinii și alăptării) ;

— Femeile reduc mai frecvent decît bărbații ratia alimentară ;

— Femeile prezintă o resorbție osoasă mare în menopauză datorită statusului nou hormonal [12 ; 7 ; 9 ; 11].



Scanned with OKEN Scanner

Densitatea optimă osoasă este atinsă la femeie la vîrsta de aproximativ 40 ani. Studiile arată că la femeile în postmenopauză, pentru menținerea unei densități osoase optime este necesar consumul a 800—1 000 mg calciu/zi. Administrarea unui supliment zilnic de 750 mg calciu și 375 U.I. de vitamină $D_2$ a mărit densitatea osoasă cu 11% [35 ; 46].

Producerea experimentală a osteoporozei la șobolan arată că după extirparea gonadelor și glandelor suprarenale osteoporoza apare la toate animalele în 100 de zile. Vindecarea a fost rapidă și complexă după tratamentul cu estradiol. Imobilizarea prelungită de orice cauză este urmată de osteoporoză. Boala se caracterizează de fapt printr-o scădere rapidă a masei scheletice. Pierderile osoase sînt accentuate la femei cu deficit timpuriu al producției de estrogeni. La 60—65 de ani pierderile osoase ajung la 30%. La femei în postmenopauză corticala radiusului se subțiază imediat, subțiere ce la bărbat apare mult mai tîrziu.

Osteoporoza postmenopauzică este o afecțiune dureroasă. Durerile rahidiene sînt cele mai frecvente [14 ; 62]. Ele sînt difuze neregulate, intermitente, și dificil de localizat. Fracturile de col femural, de radius și humerus sînt și ele frecvente [3 ; 62]. Incidența la femei este de 24 ori mai mare ca la bărbați. Bolnavii sînt obosiți, slăbiți, nervoși. Albright încă din 1940 a observat frecvența osteoporozei în menopauză și că administrarea estrogenilor echilibrează balanța fosfocalcică și înlătură parțial osteoporoza. S-a observat în practica medicală că deficitul estrogenic (agenezііle ovariene, ovariectomiile), duce la osteoporoză. S-a sugerat că în postmenopauză (deficit estrogenic) scade protecția estrogenilor împotriva parathormonului ce biciuiește osul.

Estrogenii cresc nivelul vitaminei D active (1-25-dyhidroxicolecalciferol) și implicit cresc absorbția intestinală de calciu [45 ; 57].

Deficitul estrogenilor, al vitaminei D active precum și al calcitoninei ar avea rol major în osteoporoză. Poate terapia de substituție să prevină pierderea masei osoase după castrare sau menopauză ?

Răspunsul este afirmativ. După lucrările lui Aitken, Hart și Lindsay conduse după un studiu dublu-orb privind efectele mestranolului asupra masei osoase la 114 femei care au avut ovariectomie în premenopauză, s-a găsit că densitatea minerală medie a fost menținută sau crescută la femeile care au folosit Mestranol timp de trei ani după castrare [3 ; 8 ; 56].

Densitateaa medie osoasă în grupul placebo a fost semnificativ mai scăzută. La femeile la care tratamentul cu Mestranol a fost oprit, masa minerală osoasă după patru ani de la întreruperea tratamentului a scăzut cu 10%. Gordon a fost primul care a studiat un mare număr de bolnave și a tras concluzia că menopauza este însoțită de osteoporoză, fapt ce determină o creștere a frecvenței fracturilor osoase, și că terapia cu estrogeni scade incidența fracturilor. Nachtigale și colaboratorii au condus un studiu dublu-orb cu privire la densitatea osoasă și incidența fracturilor la 168 femei în postmenopauză.

Au existat șapte fracturi în grupul de control și nu a existat nici una în grupul tratat. S-a concluzionat că estrogenii previn pierderea accelerată osoasă la femeile cu insuficiență ovariană sau ovariectomizate. Dar, nu estrogenii sînt singurii factori care modulează masa minerală osoasă. Se știe că principalii modulatori sînt parathormonul, calcitonina, vita-



Scanned with OKEN Scanner

mina D, dar sînt implicați și somatotropul, tiroxina, cortizonul [10 ; 15]. Deși se spune că estrogenii stimulează proliferarea osteoblastică și inhibă acțiunea parathormonului pe osteoclaști, dovezile sînt puține și indirecte.

Nu s-au găsit receptori estrogenici în os. Estrogenii sînt mai activi ca androgenii în menținerea masei osoase [3 ; 8 ; 56].

Gordon a remarcat frecvența crescută a fracturilor la femei ce au primit androgeni față de cele ce au primit estrogeni. Administrarea estrogenilor scade pierderea de calciu. Urmărind mecanismul prin care estrogenii mențin masa osoasă Manalogas și Lindsay au urmărit și aspectul steroizilor suprarenali în relația cu echilibrul masei osoase. Femeile cu pierdere osoasă relativ rapidă au prezentat o excreție urinară a cortizolului liber mai mare. Estrogenii modifică proteinele de legătură pentru cortizon (cortizon binding globulin). Rezultatele arată că la unele femei în vîrstă osteoporoza apare datorită hipersecreției de cortizon [42].

Carența în estrogeni și excesul de corticosteroizi absolut sau relativ ar duce la osteoporoză.

*Examenul clinic în osteoporoză.* Bolnavii sînt palizi, obosiți. Troficitatea tegumentelor și ligamentelor este scăzută. Uneori, se remarcă o bandă transversală de piele cheratinizată ce apare pe abdomenul superior. În osteoporoză, ca urmare a tasării multiple vertebrale, talia se reduce chiar cu 20 cm, producînd o apropiere a ultimelor coaste și a crestelor iliace cu formarea de pliuri cutanate toraco-lombare, cu apariția unei cifoze compensatoare cu proiecția capului și abdomenului înainte. Presiunea apofizelor spinoase e dureroasă, artroza articulațiilor periferice este prezentă. Fracturile de col femural, coaste, vertebre sînt frecvente [3 ; 62].

Bolnavele acuză dureri la efort și stat în picioare, dureri de tip sciatic sau nevralgii cervico-brahiale. Adeseori, durerile sînt iradiate nesistematic. Modificările trofice și de statică cu simptomatologia lor a primit numele de sindrom trofostatic frecvent în climacteriu. Se constată calcifieri în țesuturile moi.

*Examenul radiologic* precizează severitatea bolii. Pierderile osoase afectează inițial trabeculele orizontale vertebrale, prezentînd astfel un aspect fin striat în sens vertical. Într-un stadiu înaintat al osteoporozei, trabecularea verticală dispare, vertebrele apărînd ca șterse, de sticlă, tonalitatea lor radiologică aproape nu poate fi distinsă de părțile moi. Corticala corpilor vertebrali este subțiată. Această hipertransparență vertebrală se acompaniază frecvent de deformări vertebrale. Tasările vertebrale sînt frecvente pe coloana dorsală și lombară.

*Semnele biologice :* calcemia și fosfatazele alcaline sînt normale, rar ușor crescute. Cinetica calciului arată o absorbție intestinală diminuată a calciului și o resorbție osoasă mai mare decît creșterea osului. Fosfatemia de obicei normală.

Hidroxiprolinuria ușor crescută [8]. Ingestia crescută de vitamină D, determină o creștere apreciabilă a calciuriei în următoarele cinci zile (la normal variațiile sînt foarte mici). Perfuzia de 13 mg Ca/kg corp determină o eliminare de peste 30% din calciul introdus (normal sub 30%). Biopsia osoasă efectuată sub creasta iliacă precizează gradul bolii. Osteo-



Scanned with OKEN Scanner

poroza realizează o atrofie osoasă ce se manifestă printr-o subțiere a corticalei osului, o lărgire a canalelor haversiene și o fragmentare a rețelei osoase spongioase ce se prezintă sub formă de travee fine, neregulate. Masa osoasă este diminuată, existînd o reducere marcată a suprafețelor osteoblastice active. Măsurarea prin radiodensitometrie directă cu $Iod^{125}$ a mineralizării osoase oferă date pentru diagnostic.

*Diagnosticul diferențial* se face cu osteomalacia, hiperparatiroidismul primitiv, hipertiroidia, cancerul osos, osteoporoza din diverse alte endocrinopatii (Cushing, acromegalia), osteoporoza din bolile digestive, hepatice etc.

## 5.6. ALTE MANIFESTĂRI CLINICE ALE PERIOADEI CLIMACTERICE

În unele cazuri de menopauză patologică se pot întîlni următoarele aspecte : sînii suferă un proces de involuție către atrofie, femeia are tendința la obezitate, își modifică vocea, se accentuează pilozitatea pe buza superioară și bărbie, crește moderat TA, apare oboseala fizică și intelectuală, apar rinite atrofice, trigonite, cistite cu prezența polakiuriei și disuriei, apar mici varicozități sub piele la nivelul coapselor, se accentuează varicele existente, crește friabilitatea unghiilor și a părului, frigiditatea este mai frecventă, se reduce pilozitatea craniană, apar o serie de modificări osoase cu dureri dorso-lombare, cu scăderea în înălțime, nevralgii sciatice, pot apare obsesii erotice, stări de gelozie. Prolapsul genital este mai frecvent ca și hipertiroidia, diabetul, hipertensiunea.

În menopauză se observă, de asemenea, o creștere a frecvenței bolilor cardio-vasculare. Cea mai frecventă formă de boală coronariană întîlnită este angina de piept. Infarctul miocardic nu arată creșteri semnificative.

De asemenea, în menopauză se poate întîlni o scădere a elasticității pielii, o subțiere a straturilor epidermice și dermice, o degenerare a fibrelor elastice din piele cu o reducere a vascularizației. S-a demonstrat că estrogenii se concentrează în fibroblaștii dermului și nucleii stratului bazal, că la animale estrogenii cresc rata mitozelor pielii, sintezele de acid hialuronic.

Se constată, la menopauză, și o pierdere a părului pubian și axilar, cu o creștere discretă a părului pe tegumente. Toate acestea au fost puse pe scăderea estrogenilor și creșterea testosteronului.

Trebuie atrasă atenția că nu toate femeile au la menopauză semne de lipsă estrogenică. Unele prezintă simptome de exces de estrogeni endogeni. Mastodinia, balonările abdominale, exacerbarea mioamelor uterine și a endometriozei, a sîngerărilor uterine sînt unele din aceste semne.

Fie că este vorba de tumori secretante de hormoni steroizi, fie o hiperplazie a stromei ovariene cu secreție de estrogeni, fie țesutul gras, ficatul fac o conversie înaltă a androgenilor, în final se ajunge la o hiperplazie endometrială glandulo-chistică cu riscul adenocarcinomului.



Scanned with OKEN Scanner

## BIBLIOGRAFIE


1. Albright, F. ; Bloomberg, E. ; Smith, P. H. : Post menopausal. Trans Assoc. Am. Physicians 55 : 298, 1940.
2. Albright, F. ; Smith, P. H. ; Richardson, A. M. : Postmenopausal osteoporosis : its clinical features. JAMA 116 : 2465, 1941.
3. Allfram, P. H. : An epidemiologic study of cervical and intertrochanteric fractures of the femur in an urban population. Acta Orthop. Scand. (Suppl) 65 : 1, 1974.
4. Adams, P. H. ; Jowsey, J. ; Relly, P. J. ; Riggs, B. L. ; Kinney, V. R. ; Jones, J. D. : Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in man. J. Med. Sci. 36 : 1, 1967.
5. Aitken, J. M. ; Hart, D. M. ; Lindsay, R. ; Anderson, J. B. ; Smith, D. A. ; Wilson, G. M. : Prevention of bone loss following oophorectomy in premenopausal women. Isr. J. Med. Sci : 12 : 607, 1976.
6. Albanese, A. A. : *Calcium nutrition in the elderly.* Postgrad Med. 63 : 167, 1978.
7. Alaio, J. F., Cohn, S. H. ; Ostuni, J. A. ; Cane, R. ; Ellis, K : *Prevention of involutional bone loss by exercise.* Ann. Intern. Med. 89 : 356, 1978.
8. Aloia, J. F. ; Cohn, S. H. ; Zanzi, I ; Abesamis, C. ; Ellis, K. : Hydroxyproline peptides and bone mass in postmenopausal and osteoporotic women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 47 : 314, 1978 ;
9. Aloia, J. F. ; Zanzi, I ; Vaswani, A ; Ellis, K. ; Cohn, S. H. ; Combination therapy for osteoporosis. Metabolism 26 : 787, 1976.
10. Broadus, A. E. ; Mahaffey, J. E. ; Bartter, F. C. ; Neer, R. M. : Nephrogenous cyclic adenosine monophosphate as a paratyroid function test. J. Clin. Invest. 60 : 771, 1977.
11. Bartizal, E. J. ; Coulam, C. B. ; Gaffey, T. A. ; Ryan, R. J. ; Riggs, B. L. : Impaired binding of estradiol to vaginal mucosa cells in post-menopausal osteoporosis. Calcif. Tissue Res. (Suppl.). 21 : 412, 1976.
12. Bernstein, D. ; Sadowsky, N. ; Hegsted, D. M. ; Guri, C. ; Stare, F. : Prevalence of osteoporosis in high and low-fluoride areas in North Dakota. JAMA 198 : 499, 1966.
13. Bengtsson, C. : Ischaemic heart disease in women. Acta Med Scand 194 (Suppl 549) : 1, 1973.
14. Ballinger, C. B. : Psychiatric morbidity and the menopause clinical features. Br. Med. J. 1 : 183, 1976.
15. Berlyne, G. M. ; Ben-Ari, J ; Kushelevsky, A ; Idealman, A ; Galinsky, D. ; Hirsch, M ; Shainkin, R. ; Yagil, R. ; Zlothik, M. : The aetiology of senile osteoporosis : secondary hyperparathyroidism due to renal failure. Q. J. Med. 44 : 505, 1975.
16. Coronary Drug Project Research Group : The coronary drug project initial findings leading to modifications of its research protocol. JAMA 214 : 1303, 1970.
17. Dequeeker, J. ; Burssens, A. ; Creytens, Gmand Bouillon, R. : Aeing of bone : its relation to osteoporosis and osteoarthrosis in postmenopausal women- Front Hormone Res. 3 : 116, 1975.
18. Daniell, H. W. : Osteoporosis of the slender smoker : vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesety. Arch. Intern. Med. 136 : 298, 1976.




Scanned with OKEN Scanner

## Capitolul 6

# CLIMACTERIUL ȘI VIAȚA SEXUALĂ

În general, femeile trec această perioadă fără probleme privind comportamentul sexual respectiv, viața sexuală. S-au înregistrat însă cazuri în care apar profunde tulburări, femei care nu mai țin seamă de nici o constrîngere marcată social, pretinzînd să fie „iubite" mai mult ca în tinerețe. Se întîlnesc uneori pasiuni morbide. Din studiile lui Maranon, reiese că și femeia și bărbatul trec printr-o fază feminină de evoluție sexuală și că aceasta este invariabil urmată de o fază viriloidă. La bărbat faza feminoidă este foarte scurtă, fiind urmată de o fază virilă amplă și bine evidențiată, care durează pînă la bătrînețe.

La femeie faza feminină se întinde de la pubertate la criza menopauzică și, apoi, apare brusc faza virilă, care durează pînă la bătrînețe. Această fază virilă (de impuls androgenic) influențează intens psihicul femeii și comportamentul sexual. Apare pe anumite terenuri labile psihic, un libidou exagerat ce provoacă o serie de tulburări, se ajunge chiar la inversiuni sexuale. În evoluția normală această fază de virilitate poate ușura la unele femei orgasmul ducînd pînă la un hiperorgasm. Sînt femei care cunosc acum plăcerea sexuală și doresc actul sexual pentru plăcere. Însă decalajul sexual între soț și soție poate duce la contradicții cu repercusiuni în echilibrul familiei. Sentimentul negativ îi sugerează că soțul o neglijează pentru că are alte afecțiuni, iar soțul pentru a se ascunde de involuția sa îi reproșează că nu știe să-l atragă. Este criza cuplului, rar întîlnită. În unele cazuri, furtuna se împrăștie, alteori au loc divorțuri după ce o viață au mers și la bine și la rău alături. Femeia echilibrată găsește soluția. Ea este prudentă și temperată. Impulsurile sexuale cenzurate nesatisfăcute, pot crea, la unele femei, un complex de frustrare ce duce la hipocondrie, neurastenie, psihoze serioase. Alte femei se manifestă printr-un dezinteres total pentru actul sexual. Acest lucru ține și de faptul că actul sexual le dă dureri locale, disconfort, fiind vorba de un vagin involuat, sau de altă patologie a organelor genitale.

În general, în menopauză lipsa apetitului sexual este temporară, domină o fază de echilibru sexual și chiar de hipersexualitate. Orice formă ar lua criza sexuală, domină hipersexualitatea și acest lucru derivă din dezechilibrul neuroendocrin cu exprimarea fazei viriloide [1 ; 2 ; 3].

Schimbările morfofuncționale ale organelor genitale feminine imprimă modificări ale actului sexual. Clitorisul își păstrează sensibilitatea pînă la 60 de ani. Labiile mari cu țesut puțin adipos nu-și mai modifică evident turgescența și grosimea în timpul actului sexual. Labiile mici au congestia redusă. Glandele Bartholin secretă redus, vaginul are pereți



Scanned with OKEN Scanner

subțiri cu mucoasa plisată cu lungimea și diametrul micșorat [4]. Platforma orgasmică este redusă, cu dureri în timpul contracțiilor de orgasm, uneori în postmenopauză senzația de arsură este prezentă la contactul sexual. Orgasmul este mult timp păstrat. Se știe că gonada nediferențiată din viața intrauterină se diferențiază în gonadă masculină sau feminină, sub acțiunea sexului genetic (XX ; XY). De aici încolo diferențierea tractului genital masculin are nevoie de testosteronul secretat de testiculul fetal.

Lipsa testosteronului face ca diferențierea să se facă către tract genital feminin, chiar dacă genetic individual este masculin (XY). Acțiunea de imprimare a diferențierii în sensul de mai sus este posibilă prin intermediul androgenilor care ar acționa pe hipotalamus.

De fapt, au fost evidențiați în hipotalamus centrii ai comportamentului sexual. Aria acestora se găsește în hipotalamusul mediolateral și este influențată de testosteron. Androgenii stimulează interesul sexual și descreșterea lor în organism duce la scăderea interesului sexual și a intensității orgasmului. În diverse arii ale creierului testosteronul este metabolizat (5 alfa-reductază) în dihydrotestosteron și aromatizat în parte în estradiol. Aceștia toți sînt importanți în desfășurarea activității sexuale a femeii.

Cercetătorii endocrinologi au arătat o lipsă de modificare a hormonilor LH și FSH în timpul activității sexuale, dar la multe femei a fost observată creșterea prolactinei. Răspunsul sexual depinde și de funcționalitatea sistemului nervos, simpatic și parasimpatic. Testosteronul atacă centrii sexuali din creier și crește interesul sexual, prezența androgenilor în climacteriu imprimă la multe femei o creștere a libidoului. Androgenii sensibilizează și clitorisul și labiile mari. Estrogenii, deși nu li se cunoaște rolul exact în determinismul comportamentului sexual, sînt necesari în menopauză pentru tratamentul dispareuniei. Inhibarea dopaminei cerebrale face ca femeile să piardă din interesul sexual. Terapia cu bromcriptină crește activitatea sexuală. Dar, comportamentul sexual depinde și de partener și de psihicul femeii. În funcție de impregnarea hormonală din climacteriu, de starea psihică și de ambianța familială, femeia poate avea un comportament sexual echilibrat, sau poate prezenta tulburări de intensitate și de aspect variat, așa cum s-a văzut [5 ; 6 ; 7 ; 8 ; 9].

## BIBLIOGRAFIE


1. Croweley, W. R. ; Popolow, H. B. ; Ward, Byron, O. : From dud to stud : Copulatory behavior elicited through conditioned arousal in inactive male rats. Physiol. Behav. 10 : 391—394, 1973.
2. Goy, R. W. : Reproductive behavior in mammals. In Human Reproduction and Sexual Behavior, Lloyd CW. Philadelphia, Lea and Febiger, 1964.
3. Kaliber, E. L. ; Broverman, D. M. ; Vogel, W. ; Kobayaski, Y. : Estrogen therapy for severe persistent depression in woman. Arch. Gen. Psychiatr. (in press). 1964.




Scanned with OKEN Scanner

4. Lloyd, C. W.: Central nervous system regulation of endocrine function in the human. In Advances in Neuroendocrinology, Nalbandov AV (Eds). Urbana, Univ. of. Illinois Press, 1963.

5. Tordjman, G.: Male erectile impotence. Progress in Sexology. 2, 1978. Gemme R. and Wheeler C.C. (Ed.), New York, Pliznum Press, 1977.

6. Schumacher, S. J.; Lloyd, C.W.: Physiological and psychological factors in impotence. Progress in Sexology. 1, 1978.

7. Weisz, J.; Gibbs, C.: Conversion of testosterone and androstendione to estrogens in vitro by train of female rats. Endocrinology 94: 616—620, 1974.

8. Weisz; Gibbs: Metabolites of testosterone in the brain of newborn female rat after an injection 'of tritiated testosterone. Neuroendocrinology 14: 72—86, 1974.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 7

# INVESTIGAȚIA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ ÎN CLIMACTERIU

## 7.1. EXAMENUL CLINIC

*Interogatoriul.* Femeile care prezintă tulburări în această perioadă trebuie să fie interogate cu atenție și cu răbdare, deoarece bolnavele fac, uneori, digresiuni, exagerează, au complexe. Trebuiesc precizate vîrsta, condițiile de viață și de muncă ale femeii, antecedentele fiziologice și patologice, antecedentele heredo-colaterale, tulburările pe care le prezintă și istoricul lor. Întrebările trebuie să fie corecte, schematizarea chestionarului se realizează didactic după rubricile foii de observație.

Totuși, uniformitatea poate fi modificată în raport cu condițiile întîlnite în acel moment. Experiența clinică dovedește că o anamneză amănunțită, condusă sistematic, permite apropierea cît mai repede de diagnostic. Anamneza corectă permite medicului să stabilească o legătură sufletească cu bolnavul fapt important în reușita diagnosticului și tratamentului. Anamneza nu se poate încheia definitiv înainte de a termina investigația, deoarece examenul ginecologic iminent inhibă de foarte multe ori comunicativitatea bolnavei din cauza jenei. După examen răspunsurile devin mai degajate, iar medicul pune întrebări noi, izvorîte din elementele examenului clinic. Se caută ca interogatoriu să nu exalteze emoțiile, teama bolnavei, bănuielile. Aflăm mediul în care conviețuiește bolnava, dacă a schimbat în ultimul timp locul de muncă și respectiv mediul rural sau urban, modul cum s-a adaptat la noile condiții. Ne interesează profesia sa, regimul de muncă, de viață, obiceiurile. Menajînd susceptibilitatea, ne interesăm de viața ei sexuală, de familia sa, de mediul său social. Nu trebuie uitate manifestările alergice, intoleranțele medicamentoase, reacțiile paradoxale.

Pregătirea intelectual-culturală a bolnavei, starea ei neuropsihică are un rol important în precizarea diagnosticului. Foarte multe femei la această vîrstă capătă o pudicitate exagerată ce se manifestă ca un instinct de protecție și de ascundere a unei pierderi a feminității. Ne informăm asupra etapelor în creșterea și dezvoltarea femeii (pubertate, instalarea menopauzei). Vom căuta să obținem un istoric cît mai complex, lăsînd pe bolnavă să-și povestească boala și interogînd-o în același timp pentru lămuriri complementare.

Istoricul trebuie să evidențieze debutul tulburărilor, modul cum au evoluat principalele simptome existente, dacă a făcut tratament.

Ne interesează antecedentele obstetricale ale bolnavei, ca și antecedentele ginecologice, endocrine, chirurgicale, medicale, medico-chirurgi-



Scanned with OKEN Scanner

cale, infecto-contagioase, neuropsihice etc. Examenul clinic se face pe aparate și sisteme. Controlăm talia, greutatea, tegumentele, mucoasele, țesutul celular subcutanat, țesutul muscular, sistemul osteoarticular, sistemul ganglionolimfatic, aparatul respirator, cardiovascular, digestiv, urinar, glandele endocrine, sistemul nervos, organele de simț. Examenul clinic mai presupune și alte forme.

### 7.1.1. EXAMENUL CLINIC AL SÎNILOR

Inspecția — precizează mărimea, forma, simetria, coloratia, eventual retracția mamelonară sau tegumentară a sînului. Punem bolnava în poziție verticală, în decubit dorsal, șezînd, vertical și înclinată în față. Pentru a pune în evidență sau a accentua retracția mameloanelor sau a altor zone ale sînului se poate utiliza fie ridicarea brațelor deasupra capului, fie flexiunea corpului în față. Inspecția trebuie să mai observe existența formațiunilor tumorale, ulcerațiilor, edemul sînului, aspectul de coajă de portocală al tegumentelor sînului, invaginația mamelonului.

*Palparea* sînilor se face în poziție verticală, șezîndă, în decubit dorsal, cu brațele ridicate, cu mușchi pectorali relaxați sau în contracție, se exprimă mameloanele, se prind tegumentele sînului între degete, se palpează zonele axilare, cervicale și supraclaviculare.

Poziția șezîndă este favorabilă zonelor axilare și supraclaviculare. În decubit dorsal sînul se etalează pe peretele toracic. Examenul se execută pentru fiecare sîn în parte. Manevra clasică Velpeau etalează sînul pe planul toracic, palpînd dinainte înapoi, în toate direcțiile, rotativ. Se precizează existența unei tumori, forma ei, mobilitatea, conturul, mărimea, fluctuența. Exprimarea mamelonului poate aduce puroi, sînge sau altă secreție. Semnul plicii cutanate între cele două degete precizează capitonajul tegumentelor.

În ceea ce privește contractarea de aderențe cu planurile profunde (mușchi, aponevroze), se studiază mobilitatea diferită a tumorii, după cum pectoralii sînt contractați sau relaxați (Tillaux). Contractura pectorală se obține punînd femeia să apropie brațul cu putere de corp, iar noi ne opunem acestei apropieri, în același timp se verifică mobilitatea sînului (tumorii). Palparea ganglionară axilară se face intrînd cu vîrful degetelor pînă în vîrful axilei și coborînd de sus în jos, se va examina planul costal pe care se află acest grup ganglionar [2 ; 4 ; 5].

Grupul ganglionar brahial va fi cercetat înapoia tendoanelor marelui pectoral și al coracobrahialului. Grupul scapular inferior se examinează pe peretele axilar posterior (femeia cu mîna în pronație). Grupul subclavicular se palpează sus în dreptul claviculei (mîna bolnavei în supinație cu sprijinul mîinii opuse). Grupul supraclavicular, deasupra claviculei (bolnava șezînd cu umerii căzuți, capul înclinat de partea explorată, bărbia de partea opusă). De obicei, examinatorul în spatele bolnavei poate insinua mai bine degetele în zona supraclaviculară și axilară, dirijînd brațul bolnavei după nevoie.



Scanned with OKEN Scanner

## 7.1.2. EXAMENUL CLINIC AL ABDOMENULUI

Inspecția precizează mărimea de volum, forma (destins, retractat) participarea la mișcările respiratorii, prezența de vergeturi, cicatrici, echimoze, pigmentarea liniei albe, întinderea sistemului pilos, o bombare circumscrisă a peretelui abdominal.

*Palparea* descoperă durerile abdominale, contractura, distensia (ileus dinamic) apărarea musculară (forma de început a contracturii cînd mușchii abdominali se lasă deprimați pînă la o anumită intensitate a palpării, cînd se contractă dureros, brusc). În leziunile viscerale, în prezența unei contracturi ușoare sau în lipsa acesteia, palparea profundă progresivă urmată de decompresiunea bruscă trezește o durere vie (Sciotkin — Blumberg), mai prezentă în dreptul leziunii viscerale.

Palparea depistează crepitațiile unui hematom subcutanat, intramuscular, împăstarea respectivă, globul vezical, existența unei formațiuni tumorale abdominale, dilatația unei anse intestinale (ocluzie), zone abdominale de consistență diferită, mărimea ficatului, splinei, etc.

*Percuția.* În prezența iritației peritoneale percuția sacadată cu indexul mîinii este dureroasă și urmată de creșterea tonicității peretelui (semnul clopoțelului Mandel). Are maximum de intensitate în dreptul viscerului lezat, percuția evidențiază înlocuirea matității hepatice cu hipersonoritate (perforația unui viscer cavitar cu revărsarea în peritoneu a conținutului gazos), descoperă matitatea deplasabilă pe flancuri (ascită, bilă, sînge în peritoneu), prezența lichidului în peritoneu pune în evidență transmisia de val dintr-o parte în alta (ascita are matitatea concavă, tumora convexă) ; pune în evidență un hematom perivisceral, timpanismul exagerat (ocluzie), mărimea ficatului și a splinei.

*Auscultația.* Față de zgomotele normale pe care le produce deplasarea lichidului și a gazelor care sînt rare și de o tonalitate joasă în ocluzia intestinală, zgomotele hidraulice sînt frecvente cu tonalitatea înaltă [2 ; 4 ; 5].

## 7.1.3. EXAMENUL CLINIC AL ORGANELOR GENITALE EXTERNE

Examenul se face pe masa ginecologică cu emonctoriile golite.

*Inspecția* apreciază culoarea vulvei, aspectul, secrețiile. Se apreciază mărimea labiilor, clitorisului, sistemul pilos, zona perineală, fețele interne ale coapselor (iritate în infecțiile vulvare), uretra. Se are în vedere involuția din perioada climacterică.

Se evidențiază leziunile tumorale, ulcerațiile, modificările de culoare (leucoplazia, lichenul scleroatrofic, Kraurozisul), existența unor scuamări (boala Paget), placardele eritematoase (boala Bowen), malformațiile vulvare.

*Palparea* evidențiază consistența vulvei, aspectul indurat, lichidian, moale al leziunilor, mobilitatea, sensibilitatea lor.



Scanned with OKEN Scanner

*Examenul cu valvele* precede tactul vaginal, cu el se inspectează existența leziunilor pe vagin, col. Se prelevează conținutul vaginal, se exprimă colul.

La vagin se controlează culoarea, aspectul secrețiilor, existența tumorilor, malformațiilor, cicatricilor, ulcerațiilor, aspectul fundurilor de sac vaginale. La col se verifică situația față de axul vaginului, orificiul cervical extern (punctiform, în fanta transversală), rupturile de col. Se observă mucoasa cervicală (congestionată, erodată, ouăle Naboth), existența unor tumori pe col, existența unui polip, fibrom din endocol, secrețiile patologice din col, mărimea colului.

*Tactul vaginal, combinat cu palparea abdominală.* Pe masa ginecologică după efectuarea toaletei bolnavei, care are emonctoriile golite, cu mănuși sterile medicul execută următorii timpi :

— Timpul I — după ce a inspectat și a explorat clinic vulva cu mîna stîngă desface labiile vulvare, pătrunde cu mediusul mîinii drepte în vagin împinge în jos bine comisura vulvară posterioară cu peretele vaginal posterior și introduce și indexul prin canalul vaginal deschis, parcurge cu cele două degete și apreciază suplețea vaginului, existența tumorilor, septurilor, lungimea, gradul de dezvoltare și involuție al vaginului.

— Timpul II — face o mișcare circulară în jurul colului uterin, apreciind situația, direcția lui, consistența, conturul, orificiul extern, existența tumorilor. Explorează profunzimea fundurilor de sac vaginale, suplețea și mărimea lor, dacă bombează, dacă sînt dureroase, istmul uterin. În final exprimă mărimea de volum a colului, topografia lui, consistența lui, conturul, forma, sensibilitatea, mobilitatea lui. Mîna cealaltă se situează abdominal.

— Timpul III — apreciază corpul uterin prin tușeul vaginal combinat cu palparea abdominală respectiv poziția, mărimea, forma, conturul, consistența, mobilitatea, sensibilitatea.

— Timpul IV — explorează anexele. Degetele vaginale plasate în fundul de sac lateral drept sau stîng care tind să întîlnească degetele abdominale plasate spre fosa iliacă respectivă. Normal țesuturile sînt suple, degetele aproape se întîlnesc. Trompele sînt subțiri, nedureroase.

Ovarele se palpează numai dacă femeia are un perete abdominal subțire (este slabă) sînt mici nedureroase. Se apreciază existența tumorilor, inflamațiilor etc. [2].

*Tactul rectal* apreciază leziunile rectale, parametrele, colecțiile pelvine, tumorile organelor genitale. La nevoie se face tușeul vaginal în poziția Trendelenburg, sau tact rectal combinat cu tact vaginal.

## 7.2. INVESTIGAȚIA PARACLINICĂ

Avînd în vedere atît sindromul menopauzal, cît și frecvența unor afecțiuni organice cu incidență crescută în climacteriu (diabetul zaharat, boala coronariană, neoplasmul, tulburările reumatismale, osteoporoza HTA., prolapsul genital, obezitate etc.), investigația paraclinică va fi complexă, mai ales că unele bolnave se operează (prolaps genital, neoplasmul etc.), sigur ea va fi adaptată cazului.



Scanned with OKEN Scanner

### 7.2.1. INVESTIGAREA SÎNGELUI

Pentru această investigare se impun : hematocritul, hemoleucograma, grupul sanguin, ABO, Rh, hemoglobina, indicii eritrocitari, formula leucocitară, trombocitele, T. Quik, T. Howell, rezistența osmotică globulară, fibrinogenul, VSH, frotiul sanguin periferic, și frotiul măduvei osoase, reticulocitele, sideremia, T-sîngerare, T-coagulare, trombelastogramă, testele de fibrinoliză, glicemia, hiperglicemia provocată, probele de disproteinemie, transaminazele, bilirubinemia, amilazemia, proteinemia, electroforeza, lipemia, colesterolemia, ureea sanguină, rezerva alcalină, ionograma, hemoculturi la nevoie, acidul uric, creatinina în sînge. Curba P. Jones, biopsia ganglionilor limfatici etc.

### 7.2.2. INVESTIGAREA APARATULUI URINAR

Pentru această investigare este nevoie de : examen sumar urină, ureea urinară, ionograma urinară, creatinina în urină, acidul uric, urocultura, amilazuria, Addisul, Clearanceul la inulină, PAH, glicozuria, pigmenții biliari urinari, corpi cetonici urinari, albumina urinară, dozări hormonale în urină, citoscopia, cistografia, uretrocistografia, urografia, sfincterometria uretrală etc.

### 7.2.3. INVESTIGAREA APARATULUI RESPIRATOR

Această investigare presupune Rx. pulmonar, siprografia, examenul de spută.

### 7.2.4. INVESTIGAREA APARATULUI DIGESTIV

Această investigare presupune rectoscopia, examenul gastroduodenal pH gastric, colecistografia, examenul bilei, hemoragiile oculte, examen fecale pentru digestie și paraziți, irigoscopia, studiul absorbției intestinale, scintigrafia hepatică.

### 7.2.5. INVESTIGAREA SISTEMULUI NERVOS

Investigarea presupune EEG ; ENG ; reflexe osteotendinoase, viteza conducerii nervoase, semnele neurologice clasice, fundul de ochi.

### 7.2.6. INVESTIGAREA APARATULUI CARDIO-VASCULAR

Pentru această investigare se impune : TA, puls, EKG, fonocardiograma, apexcardiograma, pletismografia, jugulograma, arteriografia, oscilometria, proba de adaptare la efort, flebografia, viteza de circulație a sîngelui.



Scanned with OKEN Scanner

### 7.2.7. INVESTIGAREA OASELOR

Această investigare presupune : Rx. osoasă, dozarea calciului și fosforului sanguin și urinar, hidroxiprolina urinară.

### 7.2.8. INVESTIGAREA GENITALĂ

În această investigare este nevoie de : curba termică bazală importantă în premenopauză, demonstrînd, de fapt, prezența sau nu a progesteronului. Lipsa pik-ului ovulator de LH și respectiv a progesteronului o face monotermică (se știe că în a doua fază a ciclului menstrual sub acțiunea progesteronului pe centrii termici temperatura bazală a organismului crește la 37,2—37,3).

*Scorul cervical*. Exprimă de fapt deschiderea orificiului extern al colului, aspectele glerei cervicale, cantitatea ei filantă, cristalizarea ei. O gleră filantă, relativ abundentă, cristalizînd în frunză de ferigă se poate observa pînă tîrziu, în menopauză, demonstrînd persistența hormonilor estrogeni și receptivitatea organelor țintă [2].

*pH vaginal*. Poate arăta impregnarea estrogenică a organelor genitale, un pH acid 4,6 este caracteristic în acest sens. El depinde, în ultimă instanță, de persistența sau nu în vagin a bacililor Döderlein, sau de o infecție vaginală supraadăugată. Se determină fie prin metoda colorimetrică, fie electrometrică. Infecția vaginală îl crește peste 5,5, iar insuficiența hormonală ovariană îl face alcalin. Palmer dă următoarele cifre la femeia adultă normală :

pH = 4,2—5 la 3 zile de la sfîrșitul menstruației. În menopauză, foarte des devine alcalin.

*Flora vaginală*. La un pH acid normal, flora vaginală este de gr. I și II (caracteristică prin prezența B. lactici). Vaginita se caracterizează printr-o floră vaginală de gradul III și IV — ce cuprinde varietăți de microbi, paraziți, micoze, virusuri. Trichomonas se identifică ușor prin mișcările sale și prezența cililor, mai ales în picătură de albastru de Cresyl. Micozele se recunosc ușor datorită filamentelor și sporilor ovoizi tot în picătura de albastru Cresyl.

Coloratia M. G. Giemsa, Gram identifică ceilalți germeni (gonococ etc.). La nevoie, se vor face culturi pe medii speciale cu antibiogramă. Candida se dezvoltă ușor pe mediu cu geloză (Sabourand).

Pentru virusuri se fac culturi pe membrana corioalantoidiană și se evidențiază incluziunile virale celulare, virusul herpetic se evidențiază prin inoculare pe corneea de iepure. Bacilul Koch se evidențiază fie în secreția vaginală, fie în culturi pe medii speciale, fie prin biopsie prin inoculare la cobai și prin cercetarea terenului (intradermoreacția la tuberculină). Bacilul Ducray (din șancrul moale) se evidențiază în examen direct (bacili gram pozitivi așezați în lanțuri) sau intradermoreacția Dmelcos. Testele serologice și ultramicroscopia din leziune identifică infecția cu Spirocheta pallida. În boala Nicolas Favre (virotică) se poate evidenția eosinofilia și intradermoreacția Frey (se pozitivează la o săptămînă după



Scanned with OKEN Scanner

inoculare și rămîne pozitivă și după vindecarea bolii). În climacteriu flora vaginală este foarte des de gradul III și IV, prin lipsa mijloacelor de apărare locală.

*Glera cervicală*. Recoltăm secreția din col cu o pensă sau baghetă sau prin aspirație cu o seringă. Apreciem cît este de filantă secreția (dacă prin întinderea pensei pînă la îndepărtare de 8 cm între brațe, glera se întinde și nu se rupe, este evidentă o impregnare puternică estrogenică a organismului). În faza luteală glera este vîscoasă, rămîne pe un braț al pensei fără să se întindă. Glera este transparentă în faza foliculinică și opalescentă în faza luteală a ciclului menstrual. În faza luteală celulele endocervicale și leucocitele din gleră sînt frecvente, apar 20—40 pe cîmpul microscopic. În jurul ovulației ele sînt de 1—5 celule pe cîmpul microscopic. Dacă se întinde mucusul cervical pe o lamă și se usucă rapid, el cristalizează. Fenomenul a fost studiat în amănunțime de Campas de Paz și Palmer.

După Campas de Paz cristalizarea poate fi :

— Cristalizarea tipică totală, cînd tot preparatul are aspect de ramificație (în toate direcțiile ca frunza de ferigă) ;

— Cristalizarea tipică parțială (aspectul de cristalizare tipică este găsit doar pe o porțiune a preparatului în rest cristalizarea atipică) ;

— Cristalizarea atipică (anarhică) ;

— Lipsa cristalizării.

Cristalizarea tipică este specifică impregnării estrogenice, evidențiată clar în perioada ovulației. În faza luteală progesteronică cristalizarea este atipică. În menopauză glera cervicală scade în cantitate ; cristalizează atipic și este alcalină [2].

Colpocitologia în menopauză evidențiază prezența celulelor suspecte neoplazice precum și funcția endocrină ovariană. Aceasta din urmă se bazează pe sensibilitatea epiteliului vaginal la hormonii estrogeni, progesteron, androgeni și probabil corticosuprarenali.

Diagnosticul citologic hormonal se practică exclusiv pe celule exfoliative, spontan și nu recoltate prin grataj. Locul de electie e fundul de sac vaginal lateral. Se evită toaleta vaginului cu 24 de ore înainte de prelevare. Este preferabil recoltarea cu pipetă armată cu pară de cauciuc. Produsul recoltat se depune pe lamă sub formă de picătură apoi se întinde ca un frotiu fără o apăsare bruscă. Nu se recomandă diluarea produsului cu ser fiziologic. Frotiul este uscat, colorat și interpretat în contextul aspectului clinic al femeii.

Celulele din frotiul normal sînt consecința unor descuamări fiziologice ale epiteliului vaginal, fiind în raport cu activitatea hormonală ovariană. În frotiu se găsesc celule vaginale și celule din mucoasa endocervicală și din endometru, celule de origine sanguină, floră microbiană.

Celulele vaginale pot fi din stratul superficial, bazal profund, bazal extern și din stratul intermediar vaginal. Prezența celulelor stratului bazal extern în număr mare caracterizează insuficiența ovariană. Celulele intermediare înseamnă impregnarea luteinică (progesteron). Celulele superficiale vaginale sînt cele mai numeroase elemente ale frotiului normal. Au citoplasma bazofilă sau eozinofilă (acidofilă) și nucleul de tip prepicnotic sau picnotic.



Scanned with OKEN Scanner

Indicii acidofil și picnotic crescuți sînt: caracteristici impregnării estrogenice [2].

În faza luteală (impregnare progesteronică) indicii picnotic și acidofil scad și celulele apar plicaturate.

Tipuri de frotiu : absența acțiunii hormonale, estrogenice, dă un frotiu sărac în celule vaginale, dar presărat de leucocite.

Administrarea de estrogeni face să dispară leucocitele și să apară celule din ce în ce mai superficiale. Într-un ciclu menstrual normal se ajunge spre ziua a 12-a la o majoritate de 70% de celule mari poligonale cu nucleu unic cu citoplasma eozinofilă.

Progestativele determină descuamări în placarde a celulelor intermediare vaginale, cu celule plicaturate numeroase. Pentru caracterizarea unei anumite perioade hormonale Papanicolau și Scharr au propus șase tipuri de frotiuri vaginale. Traut trei tipuri. Pundel are și el o clasificare. Toate au o valoare limitată și necesită un specialist citolog cu mare experiență de aceea linia generală de interpretare, în relație cu contextul clinic pe care am descris-o anterior pare cea mai logică. În acest sens se poate aprecia în climacteriu prezența sau nu a secrețiilor hormonale ovariene.

*Citodiagnosticul exfoliativ individual, cervico-vaginal.* Este susceptibil de a aduce mari servicii, mai ales atunci cînd examenul clinic nu decelează leziuni, rămînînd arma de electie în lupta contra cancerului, menopauza fiind perioada în care neoplasmul apare în proporție mare.

Recoltarea se face din fundurile de sac vaginale, prin grataj din col, prin aspirarea secrețiilor endocolului și endouterine.

Frotiul citologic citit la microscop este clasificat după Papanicolau în :

Tip I (C. I) — prezența celulelor normale.

Tip II (C. II) — prezența celulelor de tip benign cu modificări frecvente de tip inflamator.

Tip III (C. III) — prezența celulelor anormale aspect malign, dar nu suficient de caracteristice pentru a spune malignitate.

Tip IV (C. IV) — prezența de celule canceroase în număr redus.

Tip V (C. V) — prezența de numeroase celule cu caracter canceros.

Colposcopia — Este o metodă perfecționată de inspecție a colului uterin cu ajutorul colposcopului: Metoda constă în proiectarea unui fascicol luminos puternic asupra colului uterin, care este examinat cu o lupă binoculară ce mărește de 20—40 ori. Metoda individualizează leziunile benigne, apreciază potențialul malign al altora, de fapt arată locul de transformare a epiteliului cervical, anomaliile de vascularizație nu arată cu precizie felul transformării (benigne sau maligne), precizează însă locul biopsiei.

Examenul se poate face și la vulvă, vagin, meat urinar. Modificările benigne de arhitectură și de formă a celulelor epiteliului exocervical poartă numele de displazie (cuvînt grecesc = modelare greșită).

Imaginile colposcopice oferite de displaziile simple sînt : ectopia, remanierea, atrofia, ectropionul, ouăle Naboth. Imaginile colposcopice oferite de displaziile suspecte sînt : leucoplazia, baza de leucoplazie, mozaicul, zonele iod-negative, cu contur net, erozio vera, etc. Acestea sînt frecvente în menopauză și trebuie biopsiate. Fixarea constatărilor colposcopice pe hîrtie se face prin fotocolposcop.



Scanned with OKEN Scanner

*Colpomicroscopia.* Constituie o microscopie adaptată examinării colului. Microscopul propriu-zis se introduce în vagin sub un tub de protecție. Examinarea se face în fascicol luminos după prealabila colorare a colului cu hematoxilină. Se observă dispoziția țesutului pavimentos și forma nucleilor. Ea nu dă însă date suficiente și nu se poate lipsi de biopsie [2].

*Testul L. Schiller (badijonaj al colului cu soluție Lugol).* Epiteliul pavimentos stratificat normal bogat în glicogen se colorează în brun-acaju. Epiteliul displazic lipsit de glicogen apare ca o pată albă cu margini nete (iod negativ).

Testul cu Lugol scoate în evidență zonele iod negative mute la ex. colposcopic. În caz de dubiu asupra unor zone se va badijona cu nitrat de argint 5%, regiunea respectivă, luînd aspect albicios prin acțiunea nitratului asupra corionului subiacent, și aici se practică biopsia.

*Biopsia de endometru, endocol, col, vagin, vulvă.* Este indispensabilă pentru stabilirea histologică a unei leziuni și este singura care permite un diagnostic exact, stabilind și tratamentul. Face diagnosticul de leziune benignă sau malignă, ca și formele de tranziție de la leziunea benignă la malignă, tipul histologic al leziunii maligne, eventual impregnarea hormonală a mucoaselor. Investigarea funcției estrogenice cere biopsie în ziua a 8—9 a ciclului menstrual, iar funcția progestativă cu patru zile înaintea menstruației.

## 7.2.9. DOZĂRILE HORMONALE

Sînt autori care consideră că dozările hormonale în menopauză au o utilitate limitată deoarece fiecare perioadă în menopauză are o caracteristică hormonală precisă, abaterile se caracterizează prin semne clinice care nu necesită în vederea diagnosticului și tratamentului o dozare hormonală de finețe.

Totuși, unele situații solicită dozarea hormonală. S-a arătat că perioada climacterică se definește biochimic prin nivelul scăzut al estrogenilor și producerea excesivă de gonadotrofine. După Netter, nivelul sanguin al gonadotrofinelor începe să crească înainte de debutul menopauzei. Se pare că foliculii ovarieni răspund la FSH și LH, dar că imediat instalării menopauzei estrogenii nu mai acționează prin feed-back-ul negativ asupra hipofizei. Avînd în vedere incidența crescută a bolilor endocrine în menopauză, vom descrie investigația hormonală.

### 7.2.9.1. TESTE DE EXPLORARE A FUNCȚIEI OVARIENE

*Estrogenii.* Nivelul plasmatic al estradiolului în postmenopauză scade cu aproximativ 80%, față de premenopauză fiind în medie de 12 pg/ml plasmă. Nivelul plasmatic al estronei scade în postmenopauză cu 50% fiind în medie 30 pg/ml plasmă. Eliminarea medie urinară a estrogenilor scade de la 30 μg/24 ore în timpul perioadei fertile a femeii la 10 μg/24 ore în postmenopauză tardivă.



Scanned with OKEN Scanner

Ovarul după menopauză continuă să secrete cantități minime de estrogeni prin celulele stromale și hilare, acestea secretă însă cantități moderate de androgeni. După stimulare cu ACTH și supresie cu dexametazonă și stimulare cu HCG a ovarelor s-a concluzionat că ovarul postmenopauzal contribuie direct sau indirect cu 30% din nivelul plasmatic al androstendionului (Dexametazona frenează capsulele suprarenale, punînd astfel în evidență componenta androgenică ovariană).

Estrogenosinteza de origină corticosuprarenală este dovedită prin scăderea nivelului plasmatic și urinar al estrogenilor după adrenelectomie la femeile ovariectomizate în prealabil. Conversia extraglandulară (extragonadală) a androgenilor, reprezintă sursa de estrogeni în postmenopauză. Conversia periferică în estronă a fost calculată la 44 μg/24 ore. Testosteronul ar fi convertit în estradiol și androstendionul în estronă [6 ; 3].

Creșterea nivelului gonadotrofinelor din postmenopauză se datorește scăderii nivelului plasmatic al estrogenilor astfel nemaifiind inițiate mecanismele de reglaj. Nivelul prolactinei ar scădea. După majoritatea autorilor, nivelul de LH-RH hipotalamic ar fi crescut în postmenopauză. Nivelul plasmatic al progesteronului cît și excreția urinară a pregnandiolului sînt scăzute în postmenopauză, progesteronul are valori cuprinse între 0,09—0,34 ng/ml. Progesteronul detectabil e de origină corticosuprarenală.

Pentru studiul funcției ovariene se folosesc pe lîngă alte metode (curba termică, colpocitologia etc.) și dozarea hormonală. Metodele biologice de dozare a estrogenilor deși sensibile au fost părăsite, datorită și dificultății de obținere a animalelor.

Determinările chimice sînt dificile. Frecvent, se utilizează metoda spectrofotofluorimetrică (femeile negravide în faza preovulatorie au estrogeni totali 5—15 μg/24 ore urină, în faza ovulatorie 24—100 μg/24 ore, în faza luteală 18—80 μg/24 ore. Femeile în postmenopauză au estrogenii urinari sub 10 μg/24 ore. Poate fi folosită pentru dozare și metoda radioimunologică. Valorile plasmatice ale estronei la femeia adultă sînt de 300 pg/ml plasmă în faza foliculinică și de 110 pg/ml în faza luteală. Excreția urinară de estronă este de 18 μg/24 ore la femeia adultă. Nivelul estronei crește în menopauză.

*Progesteronul*. Determinarea progesteronului plasmatic este indicată pentru a stabili prezența corpului galben și starea lui funcțională. Se utilizează ca metodă principiul legării proteice competitive. Specificitatea testului se bazează pe extracția selectivă a progesteronului din plasmă și pe legarea sa specifică de către globuline. Valorile normale plasmatice în faza foliculară a ciclului menstrual 1 ng/ml, în faza luteală ajunge la 20 ng/ml. Pregnandiolul fiind cel mai important metabolit urinar al progesteronului. Se dozează, de obicei, prin metoda cromatografică. Valorile normale la femeia adultă sînt de 2 mg/24 ore în faza foliculinică și de pînă la 7 mg/24 ore în faza luteală, scade în menopauză la 0,2—1 mg/24 ore [6 ; 3].

*Androgenii*. Valorile urinare ale testosteronului sînt evaluate în postmenopauză la 6 μg/24 ore cele plasmatice la 226 pg/ml, sînt ușor crescute față de cele estimate în cursul ciclului menstrual la o femeie adultă.



Scanned with OKEN Scanner

*Testosteronul* conjugat urinar (normal = 3,3 μg/24 ore) care provine din conversia hepatică a androstendionului ar fi un indiciu mai fidel al producerii de testosteron. Androstendionul conjugat urinar (normal = 17 μg/24 ore) metabolit hepatic al testosteronului este de asemenea un indice semnificativ. Testosteronul plasmatic este un indice util numai atunci cînd se poate calcula nivelul de producere și clearance-ul plasmatic. Numai valorile mari trebuie luate în considerație. Determinarea în plasmă a androgenilor activi biologic se face prin metode de dublă diluție izotopică, sau metode de legare competitivă pe proteine transportoare sau metoda radioimunologică.

Valorile normale prin metoda diluției izotopice : testosteron femeie adultă = 0,08 μg/100 ml ; androstendion 0,33 μg/100 ml ; dehidroepiandrosteron 1,06 μg/100 ml. La bărbat : testosteronul urinar este 50—100 μg/24 ore.

*17 Cetosteroizi.* Sînt totdeauna crescute în sindroamele tumorale și hiperplaziile suprarenaliene. Valorile normale nu permit totuși a se infirma o suspiciune de hiperproducție androgenică. Valorile 17-CS nu depind în exclusivitate de abundența testosteronului pus în circulație. Estimarea 17 cetosteroizilor plasmatici nu are importanță mare clinică. Ei cresc în menopauză.

Determinarea 17-CS urinari are la bază reacția Zimmermann. În prezența alcaliilor grupul 17-Ceto produce o culoare purpurie cu m-dinitrobenzen. La femeie aproape întreaga cantitate de 17 cetosteroizi are origine suprarenală. Valorile normale urinare 6—15 mg/24 ore, cresc în menopauză, scad după 60 ani. Fracționarea 17-cetosteroizilor urinari nu are prea mare importanță clinică. Prin fracționare nu se pot trage concluzii sigure asupra originii gonadice sau suprarenale totuși se mai folosește fracționare prin cromatografie pe hîrtie. Astfel fracțiunea androsteron și etiocolanolon are origină mixtă (corticosuprarenală, gonadă) și valori între 3—5 mg/24 ore urină.

Dehidroepiandrosteronul are origină mai ales corticosuprarenală și valori urinare de 2 mg/24 ore.

Testele dinamice folosite pentru stimularea corticosuprarenalei și gonadelor feminine sînt : testul ACTH (Thorn), pentru diagnosticul de insuficiență suprarenală. Se determină steroizi urinari sau plasmatici înainte și după stimularea cu un preparat ACTH. O creștere minimă cu 7—11 μg/100 ml a cortizolului plasmatic indică o funcție corticosuprarenală normală.

Testul de supresie cu dexametazonă (blochează suprarenala), suprimă ACTH și inhibă steroidogeneza. Există numeroase discordanțe între interpretările teoretice și realitatea clinică privind mijloacele de detecție a sursei androgenilor în sindroamele virilizante la femeie.

Cu toate acestea, determinarea 17-CS este utilă. Dacă sursa unor valori plasmatice crescute de testosteron este suprarenală se găsesc valori mari de 17-CS urinari. În acest caz, se poate suspecta o tumoră corticosuprarenală deoarece chiar creșterea importantă a testosteronului ovarian nu crește mult producția de 17-CS. Excepție face sindromul Stein-Leventhal. În acest caz, 17-CS cresc la stimularea cu gonadotrofine corionice în timp ce suprarenala este blocată de dexametazonă [6 ; 3].



Scanned with OKEN Scanner

### 7.2.9.2. EXPLORAREA INTERRELAȚIEI HIPOTALAMO-HIPOFIZO-OVARIANĂ

Se poate demonstra prin teste dinamice, LH-RH poate fi determinat radioimunologic în urină. Femeia în postmenopauză are 49ng/24 ore de LH-RH.

FSH — se poate doza biologic dar metoda cea mai bună este radioimunologică.

Femeia adultă are valori cuprinse între 4—30 mU/ml plasmă iar în postmenopauză valorile ajung la 40—250 mU/ml plasmă. LH se dozează prin metoda biologică și metoda radioimunologică unde valorile la o femeie adultă sînt sub 25 mU/ml plasmă, iar în postmenopauză peste 25 mU/ml plasmă.

Dozarea prolactinei, radioimunologic arată valori normale de 15 ng/ml plasmă.

Administrarea de LH-RH (intramuscular sau intravenos) provoacă secreția de LH și în mică măsură de FSH.

*Testul la clomifen (clomifenul este un declanșator al ovulației).* Acesta acționează prin competiție (analogie structurală) cu estrogenii endogeni asupra organelor țintă. În mod normal, la administrarea clomifenului valorile LH se dublează iar 17-CS cresc cu o treime. În practica curentă testul de clomifen prezintă avantajul declanșării ovulației și menstrei la o treime din cazurile studiate.

*Testul de stimulare foliculară cu HMG (gonadotrofinele extrase din urina de femeie la menopauză).* Are activitate mixtă de tip FSH și LH permițînd stimularea creșterii foliculilor dacă aceștia există precum și sinteza estrogenilor la nivelul foliculilor. Se impune supraveghere clinică a bolnavei. Creșterea estrogenilor, a indicelui eozinofilic și picnotic indică un capital folicular nestimulat anterior din cauza unei insuficiențe hipotalamo-hipofizare. Lipsa de răspuns arată inerție ovariană [6].

*Testul la progesteron.* Administrarea gestagenelor poate fi făcută per os sau parenteral. Per os : Primolut N sau Gestanon 3 tb./zi cinci zile. În caz de bună reactivitate endometrială apare o sîngerare uterină în 2—4 zile.

Parenteral : injecția unui gestagen depot (Prolutan Depot 250 mg, Lutocyclin M 200 mg), este urmat de o sîngerare uterină în cele 10 zile ce urmează acesteia.

*Testul la estrogeni.* Administrarea de etinilestradiol 3 cp. 0,02 mg/zi timp de 14 zile, determină sîngerare uterină după 2—4 zile.

Parenteral : estrolent 1 f. i.m. determină sîngerare uterină mai tardivă.

*Hormonul de creștere (GH).* Deficitul de GH poate fi detectat prin hipoglicemia indusă cu insulină, perfuzie cu arginină, injectarea de vasopresină sau prin administrarea de L-Dopa, glucagon și propranolol. Pentru ca eliberarea de GH să fie evidentă, trebuie ca glucoza sanguină să scadă sub 50% din valorile bazale.

*Hormonul tireotrop.* Se dozează direct radioimunologic valori normale 2—8 µU/ml ser [6].

Testul la TRH, determină capacitatea tireotropă a antehipofizei și verifică integritatea mecanismelor de reglare. (Se injectează i.v. în cîteva secunde 200 µg TRH, și se dozează înainte de injectare și după, la 30 de



Scanned with OKEN Scanner

minute TSH). Cînd tiroida este normal funcțională TSH urcă rapid, semnificativ în raport cu valorile bazale. În hipotiroidie primară valoarea bazală este deja net superioară, iar administrarea de TRH provoacă o nouă creștere semnificativă a TSH seric. În hipertiroidie administrarea TRH nu provoacă, de obicei, creșterea TSH seric.

Testul de frenaj cu hormoni tiroidieni evaluează integritatea mecanismului de control feed-back. Studiul activității tiroidiene este o metodă importantă pentru explorarea funcției TSH.

*Testul creșterii iodurilor plasmatice prin administrarea de perclorat de Kaliu* (în prezența TSH normal iodurile plasmatice cresc, în absența TSH iodurile plasmatice nu se schimbă). Se observă în climacteriu o frecvență crescută a bolilor tiroidiene.

*Hormonul corticotrop ACTH*. Se poate doza biologic (pe șobolani hipofizectomizați) ; urmărindu-se creșterea corticosteronului, după injectarea serului de cercetat. Valori normale dimineața : 0,1—0,5 mU/100 ml ; seara : 0,1—0,15 mU/100 ml. Dozarea radioimunologică arată : valori normale. Dimineața : 0,4—0,9 mU/100 ml ; seara : 0,3—0,7 mU/100 ml. Alte metode dau 10—80 pg/ml. Menopauza îl modifică nesemnificativ.

*Hormonul lipotrop și melanotrop*. Studiile din ultimii ani privind MSN și LPH au schimbat o serie întreagă de date considerate ca definitiv demonstrate. Se cunoșteau 2 tipuri de MSH : beta MSH, uman polipeptid cu 22 acizi aminați care avea un fragment identic, cu fragmentul 4—10 a ACTH și alfa MSH a cărui structură reprezintă secvența 1—13 a ACTH-ului [6].

Alfa MSH este o realitate la speciile care posedă un lob intermediar individualizat. La om ar exista în viața fetală.

Beta MSH s-a dovedit a fi un artefact și a dispărut în favoarea lipotrofinelor beta și/sau gama LPH. Se consideră azi că LPH și ACTH sînt probabil derivați ai unui precursor polipeptidic comun. LPH este lipolitic și melonastimulant. Eliberarea LPH este comandată de MRH și MIH. Testele de explorare a LPH corespund celor ce se adresează secreției de ACTH. Recent s-a pus la punct o metodă de dozare a beta lipotrofinei umane. La orele 9 valorile normale sînt cuprinse între 25—200 pg/ml. La orele 23 valorile sînt de 20—80 pg/ml.

*Hormonul antidiuretic ADH*. Dozajul biologic arată valori plasmatice de 1—2 μU/ml, eliminarea urinară fiind 21,9 ± 8,5 mUI/24 ore. Metodele radioimunologice : în ser valorile normale sînt de 0,1—1 μU/ml, în urină 1,2—6,5 mU/24 ore [6].

Aprecierea cantității, a densității, osmolarității urinei dă relații despre ADH. Aprecierea hematocritului, ionogramei, protidemiei, osmolarității plasmei dă relații, de asemenea, în sensul de mai sus. Mecanismele de control în secreția de ADH includ numeroase teste ca :

— Încărcarea organismului cu apă pură care inhibă secreția de ADH ;

— Încărcarea cu apă și sare izotonică care nu modifică secreție de ADH ;

— Încărcarea cu sare prin injecția i.v. de ser hipertonic (Carter-Robins), crescînd osmolaritatea plasmatică stimulează brutal secreția de ADH și reduce diureza ;

— Privarea de sare are efect invers. În climacteriu se constată o creștere a retenției de apă în organism.



Scanned with OKEN Scanner

Testul de captare tiroidiană a iodului — se folosesc izotopii $I^{131}$ ; $I^{132}$.

Pe lîngă aprecierea procentului de captare a iodului în tiroidă se fac și recoltări de sînge pentru determinarea $PBI^{131}$ pentru a măsura și secreția de hormon radioactiv, curbele de captare au aspect caracteristic pentru variate stări funcționale ale tiroidei, ele se compară cu curba etalon.

Turnoverul este rapid și mare la hipertiroidieni pe cînd la hipotiroidieni este scăzut și lent [6].

*Ritmul eliberării hormonilor tiroidieni din glandă* poate fi măsurat prin administrarea unei doze de radioiod și blocarea utilizării ulterioare a iodului printr-un antitiroidian și apoi cercetarea zilnică a radioactivității la nivelul glandei.

*PBI seric (Protein-Bound-Iodine).* Testul se bazează pe faptul că tiroxina și în mai mică măsură triiodotironina sînt în mare parte legate de proteine și sînt precipitate împreună cu acestea. Precipitatul este incinerat și iodul din reziduu este măsurat chimic. Valorile normale sînt 4—8 μg/100 ml ser. Medicamentele din grupul salicilaților și hidantoinei concură cu tiroxina. Nivelul TBP (Thyroxine-bindin-protein) este crescut de estrogeni.

*BEI (butanol-extractible-iodine).* Diferă de PBI numai că extracția cu butanol elimină multe forme de contaminare iodată cu medicamente, substanțe de contrast [6]. Valorile normale : 2—6 μg/100 ml.

*PB $^{131}I$.* Determinarea se face cuplat cu testul de captare tiroidiană a iodului. $^{131}I$ captat de tiroidă este incorporat în marele rezervoare intratiroidiene de iod organic. Din aceste rezerve radioiodul este eliberat în circulația sanguină într-un ritm de aproape 1% pe zi $^{131}I$ și poate fi detectat în sînge sub forma de $T_3$ și $T_4$ marcate. Ele pot fi deci ușor precipitate cu un acid și măsurate ca PB $^{131}I$. Limitele normale sînt de 0,05—0,3% din doza pe litru de plasmă la 48—72 ore după doza trasoare.

*Iodul tiroxinic* se poate decela cromatografic sau prin coloană. Serul este eluat printr-o coloană schimbătoare de anioni în mai multe fracții de greutate moleculară diferită, care sînt apoi analizate din punct de vedere al conținutului în iod [6].

*Tiroxina serică.* Tiroxina este extrasă dintr-un ml ser într-un solvent organic care este evaporat apoi la sec. Extractul uscat este reluat într-o soluție conținînd o cantitate determinată de TBG și o cantitate cunoscută de $T_4$ marcată cu $^{125}I$ sau $^{131}I$. După un timp standard de incubare $T_4$ marcată legată de TBG este separată de hormonul liber marcat printr-o rezină schimbătoare de ioni. Tiroxina din serul bolnavei va disloca o oarecare cantitate din hormonul marcat de pe TBG. Cu cît sîngele conține mai mult hormon cu atît mai puțină $T_4$ marcată va fi legată de proteine. Nivelul hormonal sanguin va fi citit pe o curbă standard. Valoarea medie = 8 μg/100 ml. Tiroxina poate fi determinată și radioimunologic [6].

Principiul determinării radioimunologice — într-un dozaj radioimunologic (RIA-radioimunoassay) se face să reacționeze o cantitate necunoscută de antigen neradioactiv și o cantitate cunoscută de antigen, marcat cu o cantitate constantă de anticorpi. În timpul incubării se formează un complex antigen-anticorp a cărui radioactivitate este cu atît mai mică cu cît concentrația antigenului neradioactiv este mai mare. Se poate separa



Scanned with OKEN Scanner

antigenul complexat cu anticorpi de antigenul liber fie adăugînd complexului antigen-anticorp un al doilea anticorp, fie absorbind antigenul liber pe carbon activ sau pe rășină. Cu ajutorul curbelor de etalonare obținute prin determinări paralele realizate cu cantități definite se poate calcula concentrația efectivă de antigen. Concentrația $T_3$ (triiodotironina serică) este de 40—80 de ori mai scăzută decît cea a $T_4$ (tiroxina). Dozarea radioimunologică arată valori ale lui $T_3$ de 0,100—0,200 μg/100 ml la femeia adultă. Există teste prin care se pun în evidență tiroxina liberă, saturarea proteinelor circulante transportoare de hormoni tiroidieni și teste ce analizează răspunsul țesuturilor periferice la hormonii tiroidieni ca metabolismul bazal (valorile lui se exprimă ca o deviație procentuală de la valoarea normală calorică, respectiv deviația admisă este $^{-}15\%$ $^{+}15\%$), de asemenea durata reflexului achilian arată răspunsul periferic (Timpul de semirelaxare are valori normale 260—340 mili secunde) [6].

Hormonii tiroidieni au efect profund asupra metabolismului lipidic. În hipotiroidie cresc fosfolipidele și trigliceridele. În hipotiroidii cresc creatinfosfokinazele (CPK), mioglobina serică.

Printre alte explorări tiroidiene se citează : dozarea hormonului tireotrop (valori normale 2—8 μU/ml ser, dozare radioimunologică) testul de stimulare la TSH, testul rezervei de TSH, determinarea TRH (30 pg/ml), testul de supresie a triiodotironinei, scintigrafia tiroidiană, echografia tiroidiană, termografia tiroidiană, cercetarea anticorpilor antitiroidieni, determinarea LATS (Long, Acting, Thyroid stimulator) hormon implicat în apariția hipertiroidiei, determinarea EPF (exophthalmus producing factor), biopsia tiroidiană etc. [6].

### 7.2.9.4. TESTE PENTRU EXPLORAREA PARATIROIDELOR

*Exploarea metabolismului fosfocalcic.* Calciul plasmatic normal 8,5—10,5 mg/100 ml poate fi dozat chimic sau prin metode fizice (fotometrie cu flamă de emisie, spectofotometrie cu absorbție atomică). Calciul ionic se dozează prin metode chimice : metoda electrozilor selectivi, sau folosind nomograme, ce se bazează pe cunoașterea calciului total și a proteînelor, precum și cantitatea medie de fixare a calciului de către un gram de proteine.

Calciul ionic reprezintă 46,9% din calculul total. Calciuria normală variază 100—200 mg/24 ore.

*Fosfatemia.* Fosforul anorganic seric reprezintă doar o zecime din fosforul sanguin total care comportă în plus și fosforul plasmatic organic (valori normale 3—4 mg/100 ml plasmă dozare spectofotometrică). Fosfaturia, cu aceeași tehnică de dozare (valori normale 600 mg/24 ore). Se mai determină clearance-ul fosforului, valoarea de reabsorbție a fosforului, eliminările în fecale de fosfor și calciu.

*Explorări osoase.* Măsurarea grosimei corticalei pe o radiografie de os lung. Se raportează grosimea corticalelor la diametrul osului. La nivelul tibiei raportul este stabilit 0,48, între 3 și 50 ani.

*Metoda densitometrică.* Se calculează pe o radiografie osoasă cantitatea de săruri minerale traversată de razele X, după densitatea imaginei radiologice [6].



Scanned with OKEN Scanner

*Comportarea osului lung față de vibrațiile mecanice* și măsurarea frecvenței de rezonanță sau pe cea a vitezei de propagare longitudinală (sursa de vibrații, cristalul piezo-electric).

*Biopsia osoasă* poate pune în evidență leziunile osoase.

*Acreția osoasă* poate fi măsurată cu ajutorul tetraciclinei și biopsiei osoase. Administrarea per os a tetraciclinei, se fixează rapid pe osul în formare și este detectată prin fluorescență. Se fac 2 marcaje succesive, separate de un interval de 10 zile și urmate de o biopsie la 15—21 zile. Se măsoară pe secțiune suprafața țesutului calcificat ce separă cele două inele concentrice marcate prin tetraciclină. Se calculează astfel procentajul de os nou format în unitatea de timp. La nivelul coastelor valorile sînt de 7,2% pe an la 20 ani și 4% la 55 ani [6].

Se măsoară absorbție digestivă de calciu cu radiocalciu. Se dozează radioimunologic — hormonul paratiroidian.

*Dozarea calcitoninei* (radioimunologic 5—50 pg/ml ser la adult).

*Măsurarea vitaminei D în ser* fie prin metode biologice (1—2 mU/ml), cromatografice (valori de 20—40 ng/ml plasmă pentru cholecalciferol). Măsurarea excreției urinare de hidroxiprolină permite aprecierea turnoverului osos, respectiv a reabsorbției osoase, hidroxiprolina este produs de degradare a colagenului.

*Dozarea fosfatazelor:* Valorile normale ale fosfatazei alcaline 2—5 u. Bodansky [6].

Dozarea magneziului component al osului (colorimetric, spectofotometric, arată la un adult 1,8—2,4 mg% ml ser. Mai există teste de hipercalcemie provocată, proba la glucocorticoizi etc. În menopauză există modificări importante ale metabolismului fosfocalcic, ce caracterizează osteoporoza de menopauză.

### 7.2.9.5. EXPLORAREA FUNCȚIEI CORTICOSUPRARENALE

Dozarea ACTH plasmatic prin metode biologice arată valori de 0,1—0,5 mU/100 ml plasmă dimineața și de 0,1—0,15 mU/100 ml seara. Metoda radioimunologică (valorile normale dimineața între 0,4—0,9 mU/100 ml). Dozarea radioimunologică a reninei (valori normale 60—700 pg/ml oră). Dozarea nu se poate face în mod direct. Renina nu poate fi preparată la puritatea cerută pentru imunizare. Activitatea sa poate fi determinată prin măsurarea cantității de angiotensină I rezultată din angiotensinogen, prin acțiunea reninei.

Cantitatea de angiotensină I formată într-o oră permite a se aprecia activitatea renină [6].

*Determinarea fluorometrică a corticosteroizilor plasmatici.* Cortizolul și corticosteronul pot fi determinați fluorometric. Se face extracția din plasmă cu diclorometan. Se centrifughează. Extractul este reluat cu hidroxid de Natriu. O cantitate cunoscută (12 ml) se evaporă la sec sub azot. Reziduul se dizolvă cu cloroform alcoolic. Extractul este aplicat direct pe coloana de Silicagel. Fracțiile steroidiene sînt evaporate la sec sub azot și se adaugă reactiv fluorescent. Fluorescența este citită după 30 minute.



Scanned with OKEN Scanner

Valori normale 10—30 μg/100 ml. Determinarea radioimunologică a cortizolului. Valori normale 8—20 μg/100 ml, valorile se modifică în cursul zilei.

Determinarea radioimunologică a corticosteronului. Valori normale 0,25—0,6 μg% [6].

Determinarea radioimunologică a 11-desoxicortizolului. Valori normale 8—20 μg%. 17 hidroxicorticoizi plasmatici (cromogenii Porter-Silber) reacționează cu fenilhidrazina în prezența alcoolului și acidului sulfuric, producînd o culoare galbenă ce poate fi măsurată prin spectrofotometrie. Valori normale 6—20 μg/100 ml. Aldosteronul plasmatic arată prin metoda radioimunologică valori de 3 ng/ml.

*Determinarea steroizilor urinari.* 17 hidroxicorticosteroizii urinari provin în proporție de 30—40% din cortizolul secretat în 24 de ore. Urina se incubează cu betaglucronidază 24 ore la 37°, apoi se face extracție cu cloroform. Extractul se spală cu hidroxid de Natriu și se tratează cu reactiv Porter Silber (fenilhidrazină — acid sulfuric). Se formează un pigment galben ce poate fi citit la spectrofotometru. Valori normale adulți 3—13 mg/24 ore [6].

*17-hidroxicorticoizii totali (Appleby).* Steroizi 17-Ketogenici (17-KGS-Norymberski). În procedeul Appleby steroizii sînt mai întîi reduși cu o sare de Na. Aceasta elimină 17-cetosteroizi și permit determinarea 17-KGS printr-o reacție colorimetrică. În procedeul Norymberski steroizi 17-Ketogenici (17 KGS) se calculează prin diferența dintre 17 CS (cetosteroizi) măsurați înainte și după oxidare, valori normale 4,5—16 mg/24 ore [6].

*17-cetosteroizi urinari (17-CS urinari).* 17-cetosteroizi, metaboliți ai androgenilor corticosuprarenali și ovarieni. În proporție foarte scăzută sînt cuprinși metaboliți ai cortizolului.

17-cetosteroizi majori sînt : androsteronul, etiocolanolonul precum și dehidroepiandrosteronul. Se dozează prin reacția Zimmermann (tehnica prevede o hidroliză a urinei, apoi extracție cu benzen-eter și purificare prin spălare cu alcool. Grupul 17-ceto produce o culoare purpurie cu m-dinitrobenzen în prezența alcoolilor. Acest derivat purpuric este extras cu metilen clorid și măsurat prin spectrofotometrie.

Valori normale la femeia adultă 6—15 mg/24 ore. Determinarea metaboliților androgeni individuali urinari (vezi testele de explorare a ovarului) [6].

*Teste de stimulare.* Testul ACTH (Thorn). Se determină steroizii urinari sau plasmatici înainte și după stimularea cu un preparat ACTH. Testul scurt se practică cu 0,25 mg Synacten injectat i.m. Se dozează cortizolul plasmatic înainte și la 30 minute după administrarea Synactenului. O creștere minimă cu 7—11 μg/100 ml a cortizolului plasmatic (plecînd de la valori bazale de 6—25 μg/100 ml) indică o funcție coticosuprarenală normală. Există multe alte variante ale testului.

*Testul la insulină.* La 30—90 minute după administrarea insulinei, creștere maximă a cortizolului plasmatic este de aproximativ 13—14 μg/100 ml peste valorile bazale [6].

*Testele de supresie cu dexametazonă.* Dexametazona suprimă ACTH-ul prin mecanismul de feed-back negativ.



Scanned with OKEN Scanner

După administrarea 3 mg de dexametazonă per os 5 zile sau 2 mg/zi timp de 2 zile, se dozează valorile 17-OH și 17-CS urinari din cele 24 ore ce preced proba și în ultima zi de probă. La subiectul normal valorile 17-OH scad sub 1 mg/24 ore. Valorile 17-CS scad sub 1 mg/24 ore. În general, valorile scad sub 50% [6].

Determinarea electroliților Na și K, testul de toleranță la apă sînt teste în vederea investigării mineralocorticoizilor.

Explorarea radiologică a șeii turcești poate arăta modificări ale hipofizei cu implicații de fapt pe toate glandele endocrine.

Explorarea radiologică a suprarenalelor (radiografia simplă poate arăta o calcificare a glandei). Pneumoperitoneul vizualizează tumorile suprarenale.

### 7.2.9.6. TESTE PENTRU EXPLORAREA MEDULOSUPRARENALEI

Se determină în urină catecolaminele și metaboliții acestora, (acidul vanil-mandelic). Inactivarea catecolaminelor este controlată de 2 enzime catecol-O-metiltransferaza (COMT) și monoaminoxidaza (MAO). În urma acțiunii COMT rezultă metanefrina și normetanefrina. MAO dezaminează adrenalina și noradrenalina ducînd la formarea acidului dihidroximandelic. Metabolitul comun rezultat în urma acțiunii combinate a COMT și MAO este acidul vanil-mandelic (AVM).

Valori normale urinare AVM = 0,7—6,8 mg/24 ore. Metanefrina și normetanefrina, valori normale urinare 0,03—0,9 mg/24 ore.

Catecolaminele totale = 1,8 μg/100 ml plasmă și 135 μg/24 ore în urină [6]. În afara acestor investigații care nu sînt de rutină și la care se apelează uneori în menopauză patologică se mai folosesc HSG (histerosalpingografia), termometria cutanată în tumorile sînului, mamografia, galactografia, citologia din exprimarea mamelonului eventual examen biopsic din sîn.

EEG, în care diencefalul în menopauză se manifestă bioelectric printr-o proporție mare de manifestări de tip iritativ, urografia, cistoscopia, uretrografia, sfincterografia, cistometria, uretrografia micțională sînt probe ce pun în evidență gradul prolapsului genital și al incontinenței de urină frecventă în perioada climacterică.

Rectoscopia, irigografia, limfografia vor fi descrise la afecțiunile organice cu incidență mare în menopauză.

## BIBLIOGRAFIE


1. Barbu, R.: *Explorări funcționale.* Editura Didactică și Pedagogică, București, 1979.
2. Coja, N.: *Ginecologie.* Editura Medicală, București, 1976.
3. Cucuianu, M.: *Biochimie clinică.* Editura „Dacia", Cluj-Napoca, 1977.
4. Mandache, F.: *Semiologie și clinică chirurgicală.* Editura Didactică și Pedagogică, București, 1980.
5. Păunescu, Podeanu: *Bazele clinice ale practicii medicale.* Editura Medicală, București, 1981.
6. Zbranca, E.: *Explorări paraclinice în endocrinologie.* Editura „Junimea", Iași, 1981.




Scanned with OKEN Scanner

## Capitolul 8

# DIAGNOSTICUL ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CLIMACTERIULUI FEMININ

În general, tabloul clinic este suficient pentru diagnostic. Prezența amenoreei de durată (peste un an) în jurul vîrstei de 50 de ani și care este dată de insuficiența ovariană este semnul cel mai important al menopauzei. Faptul că această amenoree se instalează după o perioadă de metroragii disfuncționale ce caracterizează etapa premenopauzală, întărește diagnosticul. Osteoporoza, fenomenele de hipotrofie ale organelor genitale și tegumentelor sînt un argument în plus.

Bufeurile, alături de alte tulburări neuro-vegetative și psihice (cefaleea, parestezиile, emotivitatea, iritabilitatea, depresiunea, anxietatea, insomnia, oboseala) întîlnite la un număr destul de mare de femei, majoritatea pe o perioadă limitată, trebuiesc luate în considerație pentru diagnostic.

Examenul obiectiv al aparatului de reproducere și al întregului organism pot să evidențieze, alături de anamneză și simptomatologie, perioada climacterică în care ne aflăm. Menometroragiile funcționale și tulburările neurovegetative caracterizează perioada perimenopauzală, iar osteoporoza hipotrofia organelor genitale, a tegumentelor, rărirea părului pubian și axilar, incidența crescută a bolilor cardiace, reumatismale, endocrine, a vulvovaginitelor, caracterizează etapa postmenopauzică.

Au fost descrise peste 50 de simptome în menopauză (artralgii, slăbire sau obezitate, constipație, balonări abdominale, modificări ale libidoului, dispareunie, prurit vulvar, anxietate etc.), dar ele nu sînt caracteristice numai acestei perioade și trebuie interpretate într-un context limitat. Examenele paraclinice confirmă diagnosticul.

*Estradiolul* — scăzut sub 20 pg/ml plasmă este cert pentru menopauză, el fiind ultima modificare hormonală asociată cu pierderea funcției ovariene. În timpul activității normale a femeii estradiolul plasmatic este între 50—350 pg/ml, iar estrona între 30—110 pg/ml, cu fluctuații ciclice. Dacă în premenopauză nivelele acestora scad ușor în postmenopauză estradiolul ajunge la 13—25 pg/ml iar estrona la 29 pg/ml cu variații între 20—70 pg/ml, fluctuațiile ciclice dispar.

*Androgenii* — în premenopauză androstendionul este găsit în plasmă în concentrație de 1,5 ng/ml, iar testosteronul de 0,3 ng/ml.

Dehidroepiandrosteronul are nivelul de 4 ng/ml iar dehidroepiandrosteronul sulfat de 1 600 ng/ml. În postmenopauză androstendionul este redus considerabil fiind de 0,6 ng/ml. Testosteronul se menține de obicei în jurul cifrei de 0,3 ng/ml iar dehidroepiandrosteronul și dehidroepiandrosteronul sulfat scad ; primul la 1,8 ng/ml cel de al II-lea la 300 ng/ml.



Scanned with OKEN Scanner

*Progesteronul* — este găsit în premenopauză în jurul cifrelor de 0,4—0,5 ng/ml plasmă în faza foliculinică a ciclului și crește la 11 ng/ml în faza progesteronică a ciclului menstrual. Scade în postmenopauză la 0,17 ng/ml.

*Hormonii gonadotropi hipofizari (FSH ; LH)* — cresc în climacteriu ajungînd la peste 100 m.U.I./ml cu o creștere mai mare și mai rapidă a FSH-ului. La femeia tînără valorile FSH-ului sînt în jur de 50 m.U.I./ml, iar LH sub 100 m.U.I./ml.

*Hormonii tiroidieni.* S-a observat că dacă variațiile tiroxinei sînt minime în menopauză, triiodotironina scade în climacterium cu 25—40% față de nivelele femeii tinere. Scăderea aceasta nu reprezintă un hipotiroidism din moment ce TSH nu crește. Este posibil să fie dată de nivelele modificate ale globulinelor ce leagă hormonii tiroidieni. S-a observat în climacteriu o scădere a răspunsului TSH-ului la hormonii de eliberare hipotalamici pentru TSH.

Se apelează la dozările hormonale (mai ales a FSH-ului și estradiolului) cînd manifestările clinice pun probleme de diagnostic.

De asemenea, se mai poate apela la :

*Frotiul citologic vaginal* — care prin indicele de picnoză și acidofilie prin aspectul descuamării mucoasei vaginale poate da relații asupra impregnării estrogeno-progesteronice a organismului. Frotiul dă însă erori de multe ori grosolane și nu poate fi luat ca unic ghid.

*Histologia endometrului* — poate fi un ghid mai fidel în sensul că în postmenopauză endometrul este atrofic, subțire, dar el poate deveni hiperplazic în orice moment de incitație estrogenică.

*Radiografia osoasă* — poate arăta prezența osteoporozei iar cea de plămîn involuția de vîrstă.

*Celelalte dozări biologice* (în sînge, urină) sînt caracteristice vîrstei sau unei patologii asociate climacteriului, foarte rar ele sînt legate strict și de menopauză (lipemia etc.).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL. Semnele clinice similare climacteriului le au diverse alte boli ale organismului. În general, am discutat la fiecare simptom al climacteriului diagnosticul diferențial ; voi trece doar în revistă într-un context mai concentrat și didactic problemele puse de diagnosticul diferențial.

AMENOREEA. Poate fi dată la această vîrstă de :

— Sinechia uterină post chiuretaj uterin sau după miometrectomie ;
— Tuberculoza endometrului cu sinechie ;
— Extirparea chirurgicală a uterului ;
— Aplicație de radium în cavitatea uterină ;
— Tumori virilizante ale ovarului prin hipersecreție de hormoni androgeni ;
— Boala ovariană polichistică ;
— Alte tumori ovariene funcționale și nefuncționale ;
— Hiperplazia și tumorile suprarenale virilizante ;
— Amenoreea din șocurile emotive ;
— Amenoreea din bolile psihice ;
— Amenoreea din sechelele lăsate de meningoencefalite sau de fracturile de bază ale craniului ;



Scanned with OKEN Scanner

— Amenoreea din sindromul Chiari-Frommel (amenoree, galactoree și atrofie utero-ovariană, apare la multipare după lactația prelungită) ;
— Amenoreea din sindromul Argonz Del Castillo (de origină tumorală hipotalamică, este însoțită de galactoree) ;
— Amenoreea din sindromul Sheenan (deficiență hormonală complexă apărută după nașterea cu hemoragii mari, după care are loc necroza parțială a hipofizei anterioare) ;
— Amenoreea după administrarea de medicamente cu acțiune pe hipotalamus (rezerpină, ganglioplegice) ;
— Amenoreea din tumorile hipofizare (acromegalie, gigantism) ;
— Amenoreea din hiper și hipotiroidism ;
— Alte tumori hipotalamo-hipofizare-tiroidiene ce dau amenoree ;
— Amenoreea din ciroză, tuberculoza pulmonară gravă, diabetul zaharat ;
— Amenoreea din obezitate, subalimentație, schimbări de climă și de ocupație.

Toate aceste forme au simptome caracteristice deosebite de simptomele climacteriului, iar examenele clinice și paraclinice întregesc diagnosticul.

METRORAGIILE. Sînt neobișnuite pentru femeia după 6 luni—1 an de la instalarea menopauzei. Examenul obiectiv local și general, biopsia endometrului și alte investigații paraclinice pot arăta :
— Hiperplazia glandulo-chistică a endometrului, fie în cadrul unei hiperestrogenii endogene ovariene sau corticosuprarenale, fie hiperplazia este de natură iatrogenă prin administrarea de estrogeni ;
— Prezența adenocarcinomului, a fibromului uterin sau a altor leziuni organice benigne sau maligne de vagin, col, corp uterin ;
— Metroragiile din bolile endocrine, hepatice, infecțioase, metabolice de sistem, cardiovasculare. Aceste boli tulbură funcționalitatea aparatului de reproducere.

BUFEURILE. Pot fi întîlnite în :
— Hipertiroidism ;
— Feocromocitom ;
— Sindroamele carcinoide ;
— Diabetul zaharat ;
— Tuberculoza pulmonară ;
— Alte infecții cronice ;
— Boli psihice.

Toate acestea au simptomatologia lor specifică, iar examenele paraclinice întregesc diagnosticul.

OSTEOPOROZA. Este susținută și diferențiată de examenul radiologic. Intră în discuție pentru diagnosticul diferențial :
— Osteomalacia ;
— Mielomul multiplu ;
— Osteita deformantă ;
— Cancerul metastatic osos ;
— Hiperparatiroidismul ;
— Osteoporoza din alte afecțiuni endocrine, digestive.



Scanned with OKEN Scanner

Dozările vitaminei D, ale calciului și fosforului, radiografia osoasă, studiul izotopic al absorbției osoase, biopsia osoasă, dozările hormonale, semnele clinice specifice fiecărei afecțiuni elucidează diagnosticul.

MODIFICĂRILE TROFICE ALE ORGANELOR GENITALE. Trebuiesc excluse vulvo-vaginitele, cervicitele, metritele prin infectarea cu microbi, paraziți, virusuri, micoze etc. [1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5].

## BIBLIOGRAFIE


1. Benson, R. : *Obstetric-Gynecologic-Diagnosis-Treatment.* Eds. LMP. Los Altos California, 1980.
2. Beard, J. : *The Menopause.* Eds. MTP Press Ltd. Edinburgh, 1976.
3. Coope, J. : *The Menopause.* Eds. Atanasios Pshioios. Atena, 1984.
4. Eskin, B. : *The Menopause.* Eds. Masson Publishing USA. New York, 1980.
5. Sîrbu, P. : Patologie Chirurgicală. Editura Medicală. București, 1983.


Scanned with OKEN Scanner

Capitloul 9

# ROLUL ESTROGENILOR ÎN MEDICINA PREVENTIVĂ — RISCUL ESTROGENOTERAPIEI

Foarte mulți autori care au studiat rezultatele terapiei estrogenice în menopauză au ajuns la concluzia că două dintre simptome, respectiv bufeurile și vaginita atrofică, răspund la tratamentul estrogenic într-un număr mare de cazuri. Alte simptome ca : palpitațiile, cefaleea, insomnia uneori răspund la tratamentul cu estrogeni, alteori nu. Alți autori, care

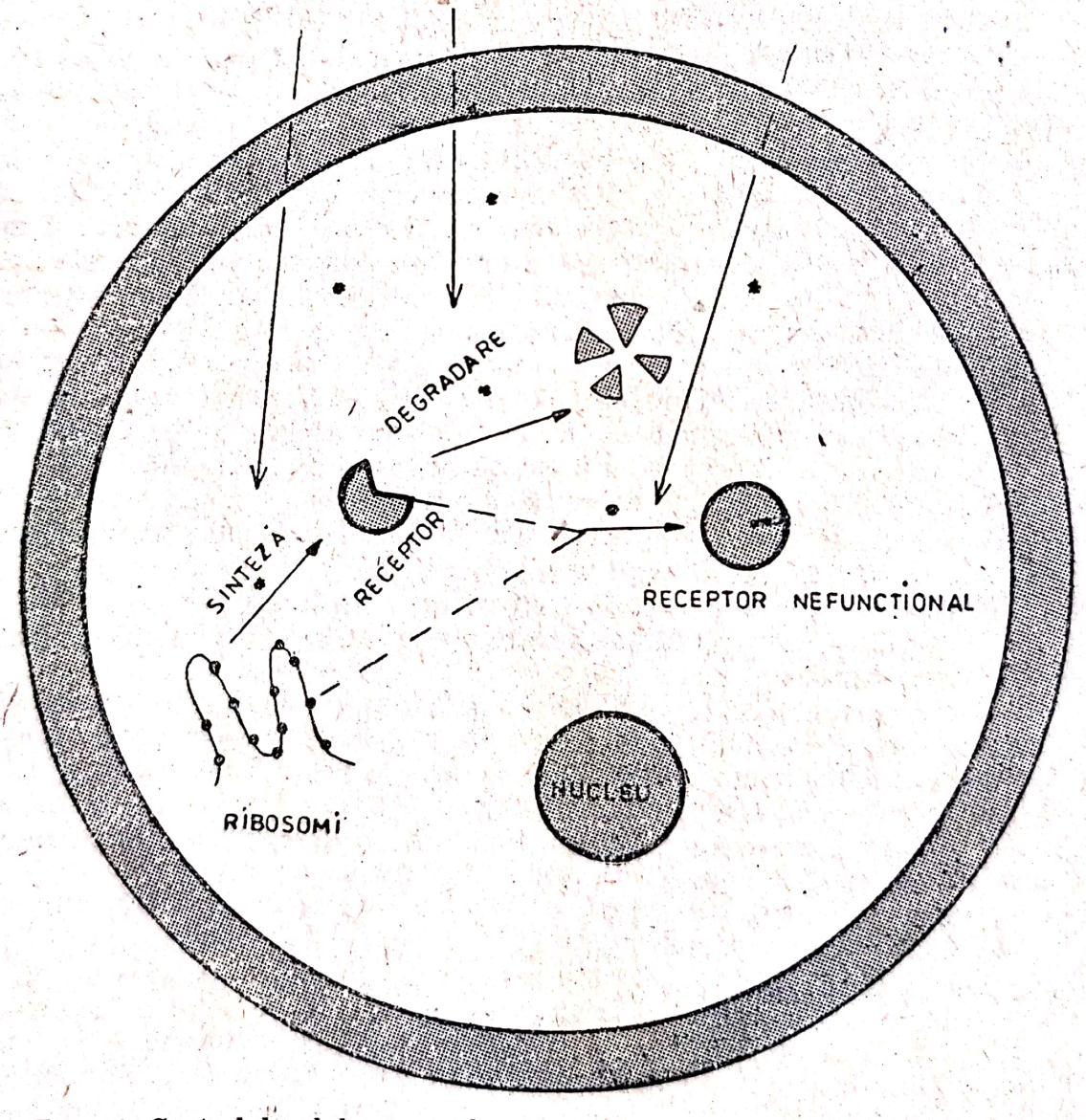



*Fig. 24.* Controlul celular prin hormoni sau alți agenți biochimici (după G. S. Rath, 1976). Alterații cu vîrsta.



Scanned with OKEN Scanner

au folosit loturi comparative cu Placebo, au notat că majoritatea simptomelor de menopauză, exceptînd bufeurile și vaginita atrofică, răspund la Placebo, nefiind estrogeno-dependente. Excepție mai fac tulburările de somn și dispareunia, care arată îmbunătățirea ca efect secundar a ușurinței cu care estrogenii au înlăturat transpirațiile nocturne. Această interdependență dintre simptome ilustrează dificultatea în sesizarea rezultatelor directe în terapia estrogenică.

Terapia estrogenică de substituție este recomandată de unii autori pentru toate femeile care au pierdut prematur funcția lor estrogenică înainte de 40 de ani (femei cu insuficiență ovariană prematură sau cele cu menopauză chirurgicală), pentru a preveni dezvoltarea osteoporozei, a atrofiei genitale și, uneori, a aterosclerozei. Prezența simptomelor de atrofie genitală impune creme cu estrogeni de 2—3 ori pe săptămînă. Dacă în prevenirea aterosclerozei și a bolii coronariene tratamentul profilactic cu estrogeni este foarte controversat, pentru prevenirea osteoporozei și atrofiei vaginale tratamentul estrogenic a dat rezultate bune [10 ; 18 ; 19 ; 20].

Administrarea estrogenilor 1,25 mg estrogeni conjugați/zi și corectarea demineralizării ca urmare a realizării unui bilanț pozitiv al calciului sînt binevenite în osteoporoză. Trebuie însă avut în vedere riscul estrogenoterapiei.

*Durata tratamentului* — principiul tratamentului cu estrogeni în menopauză este să se dea numai la mare nevoie doza minimă care să poată controla simptomele și să se dea cu intermitență și limitat. Este posibil ca bufeurile să dispară și tratamentul să înceteze. Alteori este nevoie de o doză de întreținere minimă. În alte situații, suprimarea tratamentului este urmată de reapariția simptomelor, și aici decizia trebuie luată cu discernămînt, între a supune femeia pentru o perioadă lungă la terapia estrogenică ori trebuie să i se spună să învețe să trăiască cu simptomele ei. Deși unii autori susțin tratamentul de lungă durată, există însă motive împotriva terapiei de lungă durată și anume :

— Simptomele vor dispărea în timp natural, fără tratament ;

— Simptomele uneori sînt exagerate de femeie, ele nu sînt suficient de severe ca să justifice tratamentul ;

— Tratamentul crește riscul unor tromboze profunde venoase ;

— Tratamentul poate determina sîngerări uterine ce necesită curetaj, uneori histerectomie ;

— Tratamentul crește riscul bolilor biliare. Mc Kinlay și Jefferys (1974) pe un studiu de 638 femei, între 45—54 ani, care locuiau în Londra, au găsit că 80% aveau bufeuri persistente la peste 5 ani de la ultima menstruație, 26% din femei nu au raportat bufeuri persistente la peste 5 ani de la ultima menstruație. Acest lucru demonstrează că multe femei au de suferit timp îndelungat și au nevoie de tratament.

În ceea ce privește severitatea simptomelor, se constată că un număr însemnat de femei au bufeuri repetate și de intensitate mare.

Fierbințeala și transpirațiile le deranjează somnul, le produc un disconfort fizic însemnat. Jefferys citează că 47,7% din femeile ce prezentau bufeuri au consultat medicul, restul nu. Probabil simptomele lor nu sînt așa de supărătoare, poate le-au considerat naturale la acea vîrstă.

Însumînd severitatea și durata simptomelor, s-a constatat că 75 din 100 de femei la menopauză au modificări ce țin de sistemul vasomotor



Scanned with OKEN Scanner

(bufeuri), aproape jumătate din acestea au suferință acută în acest sens. Din acestea, cu suferință acută, doar jumătate apelează la medic și se tratează, cele netratate pot avea o suferință ce persistă peste cinci ani, cu afectarea stării și activității lor.

În ceea ce privește dacă terapia cu estrogeni predispune la cancer endometrial și de sîn se citează că : adenocarcinomul uterin a fost raportat în disgeneziile gonadice tratate cu estrogeni, de asemenea la femei ce au luat doze mari de estrogeni pe perioade lungi de timp. Adenocarcinomul a fost, de asemenea, asociat cu prezența tumorilor secretante de ovar (Novak arată că 15—27% din femeile cu tumori secretante de ovar dezvoltă adenocarcinom).

Geist și colaboratorii au urmărit 206 femei tratate cu estrogeni șase luni 5½ ani. În timpul tratamentului au fost făcute biopsii endometriale și s-a constatat frecvența mare a hiperplaziei glandulochistice care crește cu durata tratamentului. Wallach citează prezența a patru cancere endometriale la 292 de femei tratate cu estrogeni timp îndelungat (ani).

Nici unul din acești autori nu comentează rezultatele lor și nu dau o perioadă exactă de tratament și de doză ; de aceea nu sînt convingători. Grey și Barnes au raportat 22 de cazuri de carcinoame de sîn la 1221 femei, postmenopauzal, tratate cu Premarin timp de 6—8 ani în doză de (0,3—0,5 mg/zi, incidență 0,25%). Burch dă un ritm de incidență de 0,2%.

Administrarea ciclică a progesteronului scade ritmul de incidență. Statisticile naționale ale altor state nu susțin deloc o creștere a incidenței sau a ratei morții prin cancer uterin ca rezultat al răspîndirii tratamentului cu estrogeni.

Terapia cu estrogeni este implicată în apariția trombozelor venoase profunde, o pleiadă de autori susțin acest fapt și aduc ca argument femeile ce iau oral anticoncepționale [30 ; 11]. Dacă se reduce doza de estrogeni din pilule scade și riscul trombozelor venoase [30].

Explicația ar fi modificările fluidului coagulant la acțiunea estrogenilor. Riscul ar scade la femeile tratate cu estrogeni naturali, dar concluzia nu este finalizată.

Estrogenii dați femeilor după menopauză, provoacă fără îndoială, sîngerări uterine. Kistenr dă o statistică de 10%. Curetajul se impune. Reducerea dozajului estrogenic duce la prevenirea sîngerărilor. Sîngerările uterine nu trebuie privite ca o serioasă contraindicație împotriva terapiei estrogenice de lungă durată. Creșterea riscului în afecțiunile biliare este susținută de rata intervențiilor chirurgicale pentru afecțiuni biliare în timpul tratamentului cu estrogeni, în Boston ea fiind de 87 la 100 000 de femei ce nu au primit estrogeni și de 218 la 100 000 de femei ce au primit estrogeni timp îndelungat. Probabil, estrogenii modifică suspensia colesterolului în bilă, cu apariția frecventă a calculilor biliari. În concluzie :

— Tratamentul cu estrogeni îmbunătățește starea generală a bolnavei, înlătură unele simptome ale menopauzei ;

— În timpul tratamentul este necesară o supraveghere atentă a bolnavei (cel puțin de trei ori pe an de către specialist) ;

— Sîngerările pe cale vaginală cer explorare prin chiuretaj bioptic :

— Există un risc al trombozelor profunde vasculare ;

— Există riscul dezvoltării cancerului de sîn și endometru.



Scanned with OKEN Scanner

Studiile în acest sens nu au încă finalizare. Se pare că tratamentul estrogenic asociat cu progesteron scade acest risc ;

— Există riscul afecțiunilor biliare.

Studii largi au arătat că încă nu este o evidență științifică că pielea, părul și sînii se modifică mai repede după menopauză prin lipsa estrogenilor, deoarece și în evoluția în care se primește tratament cu estrogeni acestea se modifică. În ceea ce privește atrofia genitală, osteoporoza implicarea estrogenilor este mai clară.

Organul genital cel mai afectat de lipsa estrogenilor este vaginul. Dar și vulva, uterul, trompa. Subțierea epiteliului vaginal și pierderea glicogenului din celule, cu modificarea pH-ului, sînt cauze pentru apariția infecției vulvo-vaginale, leucoreei și plăgilor vaginale. Diagnosticul este de vaginită atrofică. Dacă o terapie cu estrogeni locală și generală ar fi administrată profilactic și de lungă durată, episoadele acute ale vaginitei atrofice nu ar apare, dar generalizarea terapiei profilactice pare inutilă, deoarece femeile se comportă individual și tratamentul administrat la apariția simptomelor majore este, de cele mai multe ori, eficace. În ceea ce privește osteoporoza, mulți autori sînt de părerea că scăderea producerii de estrogeni contribuie la o pierdere a conținutului mineral din schelet. Administrarea estrogenilor întîrzie aceste schimbări.

Procesul osteopatic, odată început, poate fi oprit sau încetat, dar nu poate fi reversibil. Pentru aceste considerente se susține tratamentul profilactic estrogenic, după castrare și la începutul instalării menopauzei spontane. Tratamentul început tîrziu după menopauză va întîrzia schimbările suplimentare osoase, dar nu le va putea întoarce. Se desprinde ideea că și alți factori contribuie la instalarea osteoporozei. Practica estrogenilor împotriva aterosclerozei este susținută de rata scăzută a bolilor coronariene la femei față de bărbați înainte de menopauză și de egalare a riscului, în acest sens, după menopauză.

Estrogenii modifică colesterolul, trigliceridele din ser favorizînd întîrzierea instalării aterosclerozei, dar nu se vor folosi estrogenii pentru profilaxia aterosclerozei, avînd în vedere și faptul că ei modifică fluidul coagulant în sens trombotic, iar rezultatele nu sînt concludente.

Pentru o opinie cît mai aproape de adevăr, redăm în continuare implicarea estrogenilor pe sistemul cardio-vascular, pe tegumente, pe endometru și glandele mamare.

## 9.1. ESTROGENII ȘI SISTEMUL CARDIOVASCULAR

Deoarece se constată o carență estrogenică în menopauză cu implicații pe diferite funcții și structuri ale organismului și deoarece se impune tratamentul estrogenic, vom da cîteva noțiuni privind estrogenii și sistemul cardiovascular. Au fost studiate, în acest sens, efectul estrogenilor pe presiunea sanguină ; estrogenii, lipidele din ser și ateroscleroza ; estrogenii și coagularea sîngelui.



Scanned with OKEN Scanner

### 9.1.1. ESTROGENII ȘI PRESIUNEA SANGUINĂ

Se constată o incidență crescută a hipertensiunii cu vîrsta, o creștere frecventă după menopauză. S-a sugerat ideea unei protecții dată de estrogeni în premenopauză. Pe de altă parte, hipertensiunea este cu mult mai frecventă la femeile ce au avut menopauza mai devreme.

Studiile experimentale concluzionează că estrogenii administrați ca medicamente sînt cunoscuți ca factor de risc în creșterea presiunii sanguine. Contraceptivele orale cu conținut estrogenic produc ocazional creșterea presiunii sanguine [30]. Presiunea sanguină revine la normal după oprirea tratamentului constructiv, persistența este de altă cauză. Hipertensiunea dezvoltată ca rezultat al terapiei cu estrogeni postmenopauzal nu este încă comună [36]. Etinilestradiolul și mestranolul sînt ocazional cauze de creștere a presiunii sanguine ; sînt implicați, mai ales, estrogenii naturali.

Premarinul este citat de multe rapoarte ca fiind cauză de dezvoltare a hipertensiunii arteriale [36]. Există trei posibilități prin care estrogenii pot crește presiunea sanguină :

— Prin retenția și redistribuția ionului de sodiu și implicit a apei cu o descreștere a sodiului excretat, prin acțiune directă pe tubii renali sau prin acțiune de stimulare a hormonului antidiuretic [36 ; 37].

— Prin acțiunea estrogenilor pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Estrogenii din contraceptivele orale cresc producerea de angiotensinogen de către ficat. Renina din aparatul juxtagemerular renal transformă angiotensinogenul în angiotensină, substanță puternic vasoconstrictoare și care stimulează și secreția de aldosteron care la rîndul său reține ionul de Natriu [36].

S-a observat în timpul tratamentului contraceptiv și o scădere a angiotensinazei, enzimă implicată în metabolismul angiotensinei.

— Este posibilă și o acțiune directă a estrogenilor pe inimă, avînd ca rezultat și creșterea presiunii sanguine așa cum s-a observat experimental pe inima de iepure. Acțiunea directă pe vasele sanguine este posibilă.

### 9.1.2. ESTROGENII, LIPIDELE DIN SER, ATEROSCLEROZA

În menopauză se observă în plasma sanguină a femeilor că alfalipoproteinele sînt crescute pe cînd nivelul beta lipoproteinelor este scăzut [35].

Colesterolul, fosfolipidele și trigliceridele cresc cu vîrsta. Colesterolul și fosfolipidele nu sînt afectate evident de dietă, pe cînd trigliceridele sînt în relație directă cu dieta și greutatea corpului [35]. Există studii ce arată modificări semnificative ale colesterolului între sexe. Pînă la menopauză ar fi scăzut la femei față de bărbați și diferența dispare după menopauză. Există însă și rapoarte care arată o mică diferență între sexe și nu admit influența prin menopauză. Creșterea colesterolului, a raportului colesterol fosfolipide și a nivelului trigliceridelor este asociată cu o creștere a incidenței bolilor ischemice coronariene.



Scanned with OKEN Scanner

Incidența bolilor coronariene este crescută la bărbați față de femei înainte de menopauză [28]. După menopauză incidența se egalează rapid, sugerînd supoziția că estrogenii protejează femeia de ateroscleroză.

În premenopauză administrarea estrogenilor în doză crescută produce la femei o creștere a lipidelor plasmatice totale și a trigliceridelor, mai puțin modifică colesterolul [35].

Recentele rapoarte arată o creștere a incidenței bolilor ischemice coronariene la femeile ce consumă contraceptive orale (30 ; 11).

Castrarea în premenopauză a crescut incidența bolilor ischemice și a ridicat nivelul colesterolului plasmatic. Studii făcute postmortem confirmă aceasta, excepție făcînd femeile castrate după vîrsta de 40 ani.

Terapia cu estrogeni postmenopauzală crește alfalipoproteinele și raportul alfa și beta lipoproteine crește de asemenea. Estrogenii ar fi cauza exacerbării unei preexistențe hiperlipidemii. Ei proluc o hipocolesterolemie și o hipertrigliceridemie. Problema se pune între estrogenii naturali și sintetici.

S-a observat că etinilestradiolul (sintetic) nu este cauză de creștere în sînge a trigliceridelor. Bărbații tratați cu estrogeni pentru carcinom de prostată fac mai frecvent infarct miocardic [21]. Se sugerează ideea că estrogenii administrați în doză mare în postmenopauză cresc riscul bolilor coronariene, mai ales estrogenii naturali.

### 9.1.3. ESTROGENII ȘI MECANISMUL COAGULĂRII

Mulți autori comunică creșterea riscului apariției trombozelor venoase la femeile care consumă contraceptive cu estrogeni [30 ; 11]. Se cunoaște, de asemenea, creșterea frecvenței trombozelor venoase în sarcină și puerperium cînd există o creștere în plasmă a estrogenilor. Estrogenii administrați pentru suprimarea lactației cresc riscul trombozelor venoase [4 ; 13].

Administrarea estrogenilor în postmenopauză ar crește riscul trombozelor venoase, deși numeroase studii cu prelucrare statistică nu arată o incidență crescută a trombozelor venoase în postmenopauza tratată cu estrogeni. Un studiu amplu făcut în Anglia arată că incidența trombozelor venoase între 45—69 de ani este de 9/100 000 la femei ce nu au primit estrogeni și 18/100 000 la femei ce au primit estrogeni în postmenopauză. Alte studii făcute la femei între 20—45 de ani subliniază o incidență de 6 la 100 000 la femeile ce nu au primit anticoncepționale cu estrogeni față de 68/100 000 la cele ce au folosit timp îndelungat contraceptive [11]. Mecanismul de acțiune, în sensul creșterii riscului de tromboze venoase, ar fi : Etinilestradiolul ar descrește activitatea fibrinolitică sanguină [1]. Premarinul nu ar avea efect în acest sens.

Estrogenii sintetici cresc mobilitatea electroforetică a trombocitelor [6]. Premarinul în doză de 10 mg/zi nu are acest efect.

Schimbarea funcționalității trombocitelor explică modificarea balanței homeostatice [6]. În ceea ce privește ceilalți factori ai coagulării modificările sînt limitate. Recent este dovedit că estrogenii din contraceptivele orale accelerează coagularea extrinsecă (crește factorul 7 și 10 [30]. Studii in vitro arată că Premarinul modifică spre hipercoagulabilitate



Scanned with OKEN Scanner

trombelastograma în postmenopauză. Antitrombina III este similară în pre și postmenopauză. Dacă femeile primesc estrogeni, nivelul antitrombinei este marcat scăzut [4 ; 13 ; 26 ; 10].

*Implicații clinice* — Este de subliniat faptul că unele rapoarte insistă asupra incidenței crescute a hipertensiunii arteriale la femeile tratate cu estrogeni în postmenopauză.

Hipertensiunea esențială nu este o contraindicație absolută a tratamentului cu estrogeni, dar frecvența creșterii TA poate fi mai mare decît la femeile care nu au primit estrogeni.

Estrogenii medicament modifică lipidele plasmatice, cresc mai ales trigliceridele [35]. Nu este însă concluzivă situația dacă estrogenii previn sau nu ateroscleroza. Cert este că estrogenii administrați cresc riscul bolilor cardiace în primele trei luni după un infarct, iar estrogenii administrați contraceptivi cresc riscul infarctului la femeile tinere [28]. Pentru aceasta, este ilogic de a da estrogeni în postmenopauză pentru descreșterea aterosclerozei.

Considerăm că și alți factori trebuie corectați : obezitatea, hipertensiunea, diabetul, fumatul etc. Nu este, încă, evident dacă estrogenii naturali sau sintetici determină creșterea incidenței trombozelor venoase [26 ; 10]. Studiile, mai ales pe estrogenii sintetici, au arătat că aceștia sînt cauza unor schimbări în formarea fibrinei a funcțiilor plachetare, a activității trombocitelor și antitrombinei cu implicații în trombogeneză. Estrogenii naturali ar produce, mai frecvent, o hipercoagulabilitate și implicit tromboze, de aceea folosirea lor trebuie făcută cu prudență.

## 9.2. ESTROGENII ȘI TEGUMENTELE

Pielea reflectă, în parte, statusul hormonal al individului și vîrsta afectează considerabil acest țesut. Menopauza reprezintă o descreștere a sintezei hormonilor sexuali, dar o descreștere și a altor procese biologice. Schimbările tegumentare sînt notabile după menopauză. Se constată o descreștere treptată a epidermopoezei, o scădere a densității foliculilor piloși ai scalpului, paradoxal crește densitatea părului facial la femeie. Glandele sebacee intră în declin după 40 de ani. Ocazional, se constată o hipertrofie a glandelor sebacee.

Glandele apocrine prezintă distrofii de diverse grade și umiditatea pielii este scăzută. Se notează cu vîrsta o reducere a melanocitelor, cu 10—15% [34]. Elasticitatea dermului descrește după menopauză și se constată o reducere a colagenului solubil [31 ; 24]. Rata sintezei colagenului scade și, de asemenea, scade hidroxiprolina urinară [33 ; 29]. Scade conținutul dermului în glicosaminoglicani. Se modifică conținutul în apă [25]. Efectul medicației estrogenice pe structura și funcțiile tegumentelor este net. Tegumentele posedă receptori estrogenici și proprietatea de a transforma estradiolul în estronă [27 ; 7 ; 9].

Activitatea metabolică a tegumentelor crește luînd aspectul perioadei dinainte de menopauză, dermul își crește conținutul în apă și în mucopolizaharide, la administrarea estrogenilor.

Glicosaminoglicanii cresc după tratamentul estrogenic. Crește biosinteza colagenului după injecția de estradiol [29 ; 30].

Nina Grossman constată o creștere a acidului hialuronic în derm de cinci ori după o săptămînă de tratament cu estradiol [17 ; 18]. Scade hialuronidaza urinară la tratamentul cu estradiol, sugerînd o creștere a sintezei colagenului. Studii experimentale arată o subțiere a epidermului după castrare și că tratamentul estrogenic duce la o proliferare epidermică. Melonocitele cresc după tratamentul estrogenic. Producerea de sebum a glandelor sebacee de la nivelul feței scade după administrarea estrogenilor. Se cunoaște relația dintre secreția glandelor sebacee, acneea și acțiunea hormonilor steroizi. Androgenii stimulează producția glandelor sebacee și estrogenii o deprimă. Astfel, estrogenii au fost utilizați în tratamentul acneei [19 ; 20].

## BIBLIOGRAFIE


1. Astedt, B. (1971) : Fibrinolytic activity during labour. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 50, 279.
2. Astedt, B. ; Jeppsson, S. (1974) : 17 beta estradiol and the fibrinolytic activity of vein walls. J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth., 81, 719.
3. Boston Collaborative Drugs Surveillance Programme (1973) : Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gall bladder disease and breast tumours. Lancet, 1, 1399.
4. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme (1974) : Surgically confirmed gall bladder disease, venous thromboembolism and breast tumours in relation to postmenopauzal estrogen therapy. N. Engl. J. Med. 290, 15.
5. Beller, F. K. ; Nachtigall, L. ; Rosenberg, M. (1972) : Coagulation studies of menopausal women taking estrogen replacement. Obstet. Gynecol., 39, 775.
6. Bolton, C. H. ; Hampton, J. R. ; Mitchell, J. R. A. (1968) : Effect of oral contraceptive agents on platelets and plasma phospholipidic, Lancet, 1, 1 340.
7. Bentley, J. P. ; Nakagawa, H. ; Davies, G. H. (1971) : The biosynthesis of mucopolysacharides and collagen by the sex skin of estrogen treated monkeys. Biochim. Biophys. Acta, 244, 35.
8. Burrows, H. (1974) : În : Biological Actions of Sex Hormones, p. 239 (Cambridge, 1945).
9. Bullough, H. F. (1947) : Epidermal thickness following oestrone injection in the mouse, Nature, 159, 101.
10. Coope, J. ; Thompson, M. J. ; Poller, L. (1975) : Effects of natural estrogen replacement therapy on menopausal symptoms and blood clotting, Br. Med. J., 4, 139.
11. Drill, V. A. (1972) : Oral contraceptives and thromboembolic disease. J. Am. Med. Ass., 219, 583.
12. Daniel, D. G. ; Champbell, H. ; Turnbull, A. C. (1967) : Puerperal thromboembolism and suppression of lactation. Lancet, ii, 287.
13. Dugdale, M. ; Masi, A. T. (1971) : Hormonal contraception and thromboembolic disease : effects of oral contraceptive on hemostatic mechanisms. J. Chron. Dis., 23, 775.
14. Duran-Reynols, F. ; Bunting, H. ; Wagenen, G. Van (1950) : Studies on the sex skin of Macaca mulatta. Ann. New York, Acad. Sci., 52, 1 006.
15. Elkeles, R. S. ; Hampton, J. R. ; Mitchell, J. R. A. (1968) : Effect of estrogens on human platelet behaviour. Lancet, 11, 315.




Scanned with OKEN Scanner

## 9.3. ESTROGENII, CANCERUL ENDOMETRIAL ȘI CANCERUL MAMAR

O pleiadă de autori și de școli susțin prezența riscului apariției cancerului endometrial la tratamentul îndelungat cu estrogeni (Harwitz, Fenstein etc.). Gambrell susține că nu ar exista un risc semnificativ în acest sens. Un studiu făcut în 1979 și prezentat de Gambrell la un simpozion de la Roma arată că la 2 228 de femei tratate cu estrogeni numărul carcinoamelor endometriale a fost de 8. 2 014 femei netratate au prezentat 5 carcinoame endometriale. Tratamentul combinat estrogeni-progesteron la un număr de 5 323 de femei a înregistrat 3 carcinoame endometriale.

910 femei tratate cu cremă cu estrogeni intravaginal au înregistrat un carcinom endometrial. În ceea ce privește cancerul mamar, Gambrell dă următoarele rezultate. La 9 114 femei tratate cu estrogeni au fost înregistrate 13 carcinoame mamare. La combinația estrogeni/progesteron aplicată la 5 425 femei numărul carcinoamelor mamare a fost de 9.

3 168 de femei netratate cu estrogeni au înregistrat 14 carcinoame mamare.

451 femei tratate cu androgeni au prezentat 1 carcinom mamar.

1 287 de femei tratate intravaginal cu cremă de estrogeni au avut în lot un cancer mamar. Tratamentele au fost între 20—30 de zile cu repetiție [19 ; 33 ; 79 ; 47 ; 37 ; 54].

Încă din 1922, Schröeder atrage atenția asupra posibilei asocieri dintre statusul estrogenic al organismului și neoplasmul endometrial arătînd că tumorile ovariene secretate duc la creșterea frecvenței cancerului endometrial. Gusbèrg și Kardon pe 115 femei cu tumori feminizante de ovar au găsit 21% cancere endometriale.

În 1935, Stein și Leventhal constata o incidență crescută a cancerului endometrial în sindromul polichistic de ovar. Taylor susține evoluția frecventă a hiperplaziilor glandulochistice endometriale spre carcinom (14%). Cele mai multe date din literatură susțin însă că această hiperplazie beneficiază de tratamentul cu progestative [11 ; 49 ; 73].

Fremont-Smith, în 1946, susține că administrarea estrogenilor în postmenopauză crește frecvența cancerului endometrial, iar Lucas aduce și noțiunea de predispoziție genetică în acest sens. Disgeneziile gonadice tratate cu estrogeni duc la o creștere a riscului cancerului endometrial [13].

În 1975 apar o serie de studii ce pun la îndoială relația dintre tratamentul estrogenic și cancerul endometrial.

Herbst a găsit o frecvență mare a cancerelor vaginale la fetițele ale căror mame primiseră în timpul gravidității estrogeni.

Sthal nu susține acest punct de vedere. Un raport făcut de Smith Ziel și Finkle sugerează riscul cancerului endometrial prin tratamentul estrogenic de înlocuire în postmenopauză [33 ; 6 ; 7].

În 1975, Lancet publică un articol de acceptare universală a riscului apariției cancerului endometrial, a tratamentului îndelungat cu estrogeni. Tot în 1975, Smith (Sèattle W.A.) a găsit că din 317 femei cu cancer endometrial 152 (48%) au luat un tip de estrogeni timp de 6 luni sau mai mult [19 ; 12 ; 34 ; 37].



Scanned with OKEN Scanner

Controlate alte 317 femei cu alte tipuri de cancer genital 54 (17%) au fost expuse în antecedente la tratament estrogenic.

Ziel și Finkle (Lon Angeles, 1975) compara 94 de femei cu cancer endometrial cu 188 de femei fără cancer endometrial. Din cele 94 de femei 57% au primit estrogeni în antecedente mai mult de 6 luni. Din cele 188 doar 15% au făcut în trecut tratament cu estrogeni. Și alți autori, ca Gray (Louisiville Ky, 1976), Mc Donald (Rochester MN 1976), Antunes (Baltimore, 1979), Jick (Seattle, 1979), au găsit prin studii statistice că riscul de dezvoltare a cancerului endometrial este mult mai mare la femeile ce au utilizat estrogeni și că riscul crește cu durata și doza expunerii. Alți autori, ca Dun și Brandbury, nu găsesc o diferență semnificativă [79 ; 92 ; 43].

Hammond și colab. au comunicat o creștere a riscului de apariție a cancerului endometrial la femeile ce au folosit estrogeni de substituire, pe cînd la cele care au folosit progestative nu au apărut cancere endometriale. Progesteronul reduce încărcarea cu estrogeni a receptorilor și reduce stimularea celulelor țintă. Folosirea progestativelor nu reduce beneficiul tratamentului cu estrogeni. Progesteronii ar reduce receptorii nucleari pentru estrogeni [8 ; 39 ; 51 ; 52]. În pilulele contraceptive estrogenii în exces fac posibilă dezvoltarea cancerului endometrial.

Datele experimentale privind dezvoltarea cancerului endometrial la tratamentul îndelungat cu estrogeni au arătat o dezvoltare spontană la șoarece, dar foarte rar la alte rozătoare, sau primate [66 ; 67]. Studiul celulelor incitate de estrogeni care au dezvoltat cancere a arătat o alterare a receptorilor estrogenici [53].

Concentrația receptorilor estrogenici din endometru, atît în hiperplazia adenomatoasă, cît și în adenocarcinom este, în general, crescută, depinzînd și de gradul de diferențiere al tumorii. Estrogenii sînt capabili să dezvolte receptorii proprii.

Progesteronul este capabil să diminueze suma de receptori estrogenici. Progesteronul ar induce intracelular formarea unor enzime ce ar diminua receptorii 17 beta-estradiolici [51 ; 52 ; 55].

Endometrul este capabil să transforme estradiolul în estronă și invers. Estradiolul ar fi acela ce i se impută proprietăți carcinogenetice, 17 beta-estradiolul are structura similară cu 7,12 dimetyl-benzenthracene (hidrocarbură aromatică) implicată în apariția cancerului. Se implică și cotheco-lestrogenii deoarece au două grupuri hidroxile, dar este încă puțin evident că estrogenii sînt carcinogenetici. Sînt autori ca Dimon ce sugerează prezența unui „anahormones“ în cancerul endometrial. Acesta este descris ca o gonadotrofină hipofizară modificată în structura sa chimică și prezentă la menopauză. Siteri și Mac Donald raportează că rata de conversie a lui Detla 4 în E. 1 în țesuturi este crescută la femeile cu cancer endometrial postmenopauzal. Conversia este corelată cu greutatea corporală a pacientelor.

Judd arată că nivelele E.1 și E.2 în plasmă la femeile cu cancer endometrial nu sînt diferite semnificativ față de martori.

Benjamin și Dèntsch observă o scădere a FSH și o creștere a nivelului gonadotrofinelor la femeile cu cancer endometrial din postmenopauză.



Scanned with OKEN Scanner

S-a observat o mai mare frecvență de apariție a cancerului endometrial la : femeile obeze, femei cu tumori ovariene și distrofii ovariene, femeile nulipare și cu tulburări de ciclu menstrual, femeile cu modificări în metabolismul glucidic, femeile cu afecțiuni hepatice și suprarenale [2 ; 42 ; 1].

În ceea ce privește estrogenii și alte cancere, există și aici păreri împărțite privind riscul tratamentului estrogenic.

Școala din Boston neagă implicarea estrogenilor în apariția cancerului de sîn (frecvența lui este ca în 1930) [41 ; 68]. Alte școli implică tratamentul îndelungat cu estrogeni ca factor de risc carcinogenetic. Nu sînt încă date pentru alte cancere la alte organe.

„U.S. National Cancer Survey" a arătat că incidența carcinomului endometrial nu a suferit creșteri semnificative în S.U.A. între anii 1947 și 1971 cu toate că în această perioadă estrogenii au fost utilizați pe scară largă în tratamentul tulburărilor postmenopauzale.

Novak, E. susține că hiperplazia adenomatoasă și cancerul ar fi doar o coincidență [25 ; 49 ; 73].

Larson a calificat ca mitice raporturile cancer endometrial + estrogeni.

Toate aceste date recomandă ca folosirea estrogenilor să fie foarte judicioasă, în doză mică și limitată în timp, de obicei asociați cu progesteronul, iar femeile ce primesc estrogenii să fie dispensarizate privind organele genitale și sînul.

Harwitz și Fenstein nu au găsit o semnificație de creștere a cancerului endometrial la tratamentul cu estrogeni și progesteron. 84 de femei tratate cu placeba au avut două cancere endometriale. 84 de femei tratate ciclic cu estrogeni și șapte zile cu progesteron nu au dezvoltat cancere endometriale [8 ; 39 ; 52 ; 55].

Trei echipe de cercetători raportează în 1970, în S.U.A., o creștere a cancerului endometrial la administrarea estrogenilor.

Weiss, pe un studiu între 1969—1973 în opt regiuni ale S.U.A., observă o creștere bruscă a incidenței cancerului endometrial după 1970, de cînd tratamentul estrogenic a fost extins.

Greenwald găsește o incidență crescută a cancerului endometrial între 1960—1975. Această creștere este comparată cu creșterea vînzării de estrogeni în S.U.A. de la 15 422 000 dolari în 1962 la 82 777 000 dolari în 1975, ceea ce sugerează implicarea estrogenilor în cancerul endometrial. Se specifică că inflația a determinat o mică parte a creșterii costului.

Jick arată o creștere dublă a cancerului endometrial între 1970—1975 și o ușoară scădere între 1975—1977.

Smith (1975), Mach (1976) susțin că riscul apariției cancerului endometrial la tratamentul estrogenic crește de 5 ori. Fenomenul este în relație însă cu durata și doza tratamentului.

Situațiile descrise sînt criticabile prin faptul că controalele nu sînt sistematizate, iar studiile statistice sînt o retrospectivă.

Hoover susține riscul cancerului de sîn la femeile ce au primit estrogeni. Într-un studiu comparativ foarte recent (JAMA, 1984), efectuat pe 1606 femei la menopauză ce au primit estrogeni, s-a constatat că estrogenoterapia nu a fost asociată unei creșteri a riscului cancerului de sîn chiar la femeile avînd un factor de risc cunoscut.



Scanned with OKEN Scanner

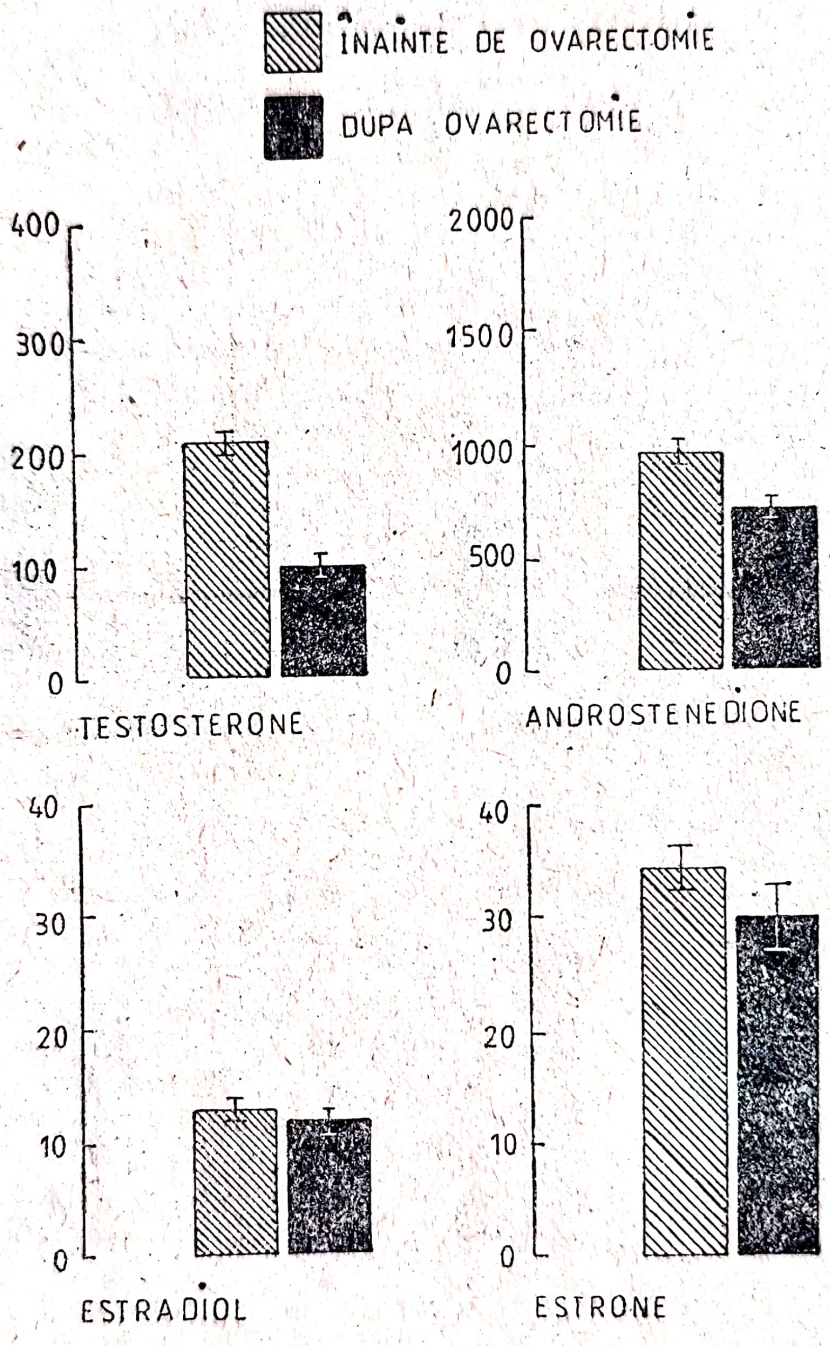



*Fig. 25.* Nivelul androgenilor și estrogenilor în postmenopauză la femei cu cancer endometrial înainte și după ovariectomie (H. Judd-Clin. Obstet. Gynecol., 1976).

Scanned with OKEN Scanner

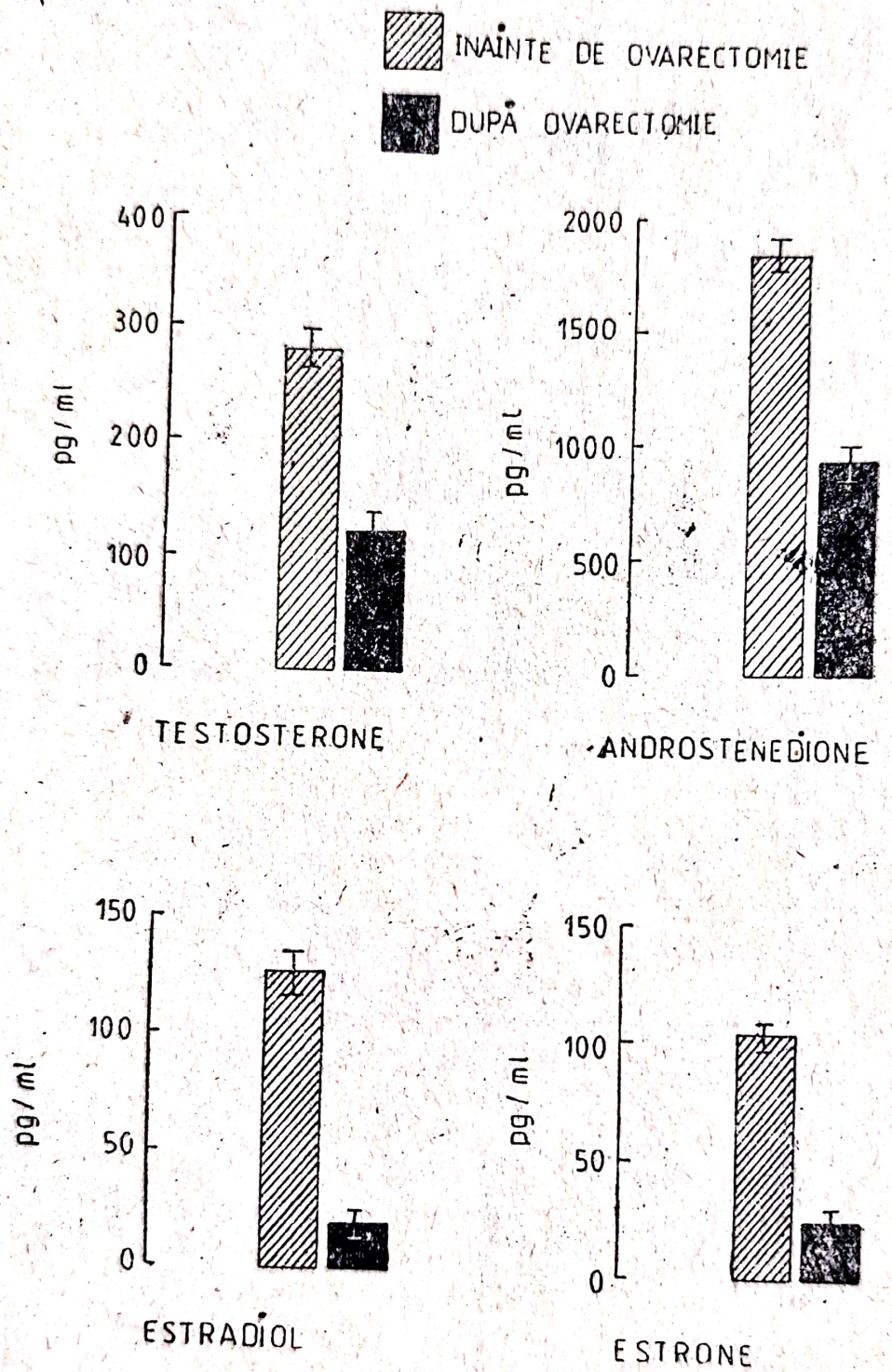



*Fig. 26.* Nivelul seric al testosteronului, androstendionului, estradiolului și estronei la femei cu cancer endometrial în premenopauză înainte și după ovariectomie (H. Judd. Clin. Obstet. Gynecol, 1976).

Scanned with OKEN Scanner

## Capitolul 10

# TRATAMENTUL SINDROMULUI CLIMACTERIC FEMININ

Foarte multe femei trec perioada menopauzei fără tulburări care să impună un tratament specific. De obicei, acest lucru depinde de dotarea genetică, starea de sănătate, educația femeii, activitatea ei. Acolo unde se impune tratamentul, el poate fi medicamentos, fizioterapic, psihoterapic, igieno-dietetic, chirurgical.

PSIHOTERAPIA — Trebuie indicată la bolnavele la care predomină tulburările psihice, bineînțeles asociată cu alte tratamente pentru alte tulburări. Discuțiile prelungite medic-bolnav, în care medicul va manifesta înțelegere față de acuzele bolnavei, explicîndu-i cauzele simptomelor sale și că menopauza este o perioadă absolută, fiziologică în viața femeii, rezolvă multe situații [12 ; 56].

Acolo unde există tulburări psihice, independente de menopauză, dar agravate în această perioadă, va fi consultat un medic de specialitate psihiatrică. Este o greșeală să se facă apel la medicația psihiatrică majoră pentru starea de neliniște a femeii la menopauză, stare care are o explicație științifică : scăderea estrogenilor atrage multiple modificări în toate organele, creierul fiind și el afectat.

Sistemul diencefalo-limbic afectiv, cu modificări funcționale în perioada climacterică, răspunde printr-o variată simptomatologie neuropsihică (neliniște, insomnie, cefalee, oboseală, depresiune, uneori agitație, labilitate psihică etc.). În asemenea situații, în funcție de simptomatologie, tratamentul va consta din sedative, anxiolitice blînde.

MEDICAȚIA SEDATIVĂ — Se utilizează frecvent, fenobarbitalul, extractul de valeriană, bromurile, clonidina (2 tb/zi). Fenobarbitalul se dă ca sedativ cîte 1 comprimat de 0,015 g la 4 ore, hipnotic un comprimat de 0,10 g seara la culcare.

Sau se dă ca sedativ : Rp. calciu bromat 10 g, apă distilată 300 ml ; 3×1 linguriță pe zi. Sau extractul de valeriană. Rp. Valerianae rhizoma et radix 100 g:

Alcoolum dilutum q.s. Doza este 0,5—5 g/zi per os. În unele cazuri, se indică utilizarea parasimpaticomimeticelor și a simpaticoliticelor de tipul rezerpinei sau hiderginului.

Rezerpinum (rezerpină), se administrează oral 1 mg/zi. Nu se dă în stările de depresiune psihică, boală ulceroasă, epilepsie, parkinson. Hydergine (redergin-Iugoslavia), Dh-Ergotoxin (R.S.C.), fiole a 1 ml conținînd 0,30 mg amestec în părți egale de metansulfonat de dihidroergocornină, dihidroergocristină, dihidroergocriptină. Se administrează i.m. și subcutanat 1/2—1 ml/zi. Cînd tulburările psihice sînt accentuate se indică utilizarea : meprobamat comprimate 0,400 g 1—3 comprimate per os/zi ; diazepam comprimate de 0,010 g sau 0,002 g un comprimat per os/zi. La



Scanned with OKEN Scanner

nevoie doza se crește. Foarte rar se impun neuroleptice ca clorpromazin. Bolnava este sfătuită să ducă o viață ordonată, să doarmă, să facă gimnastică, să evite surmenajul, să nu fumeze, să evite cantitățile mari de cafea și alcool, să folosească o alimentație rațională, hipotoxică și echilibrată nutritiv și caloric, să evite condimentele și conservele.

FIZIOTERAPIA — S-a constatat că un efect favorabil îl au dușurile scoțiene, exercițiile fizice și practicarea înotului, cură balneară în zonele montane.

INHIBITORII CATECOLAMINICI — Pentru tratamentul valurilor de căldură prezente în peste 50% din cazuri pare logică administrarea inhibitorilor catecolaminici ; alfa sau beta blocante (distonocalm, propranololul, plegomazinul) sau medicamente cu inhibiție directă serotoninică și noradrenalinică cerebrală, cum sînt derivați de prenilamin ca agozolul cu puternică acțiune anxiolitică, de asemenea peritolul sau deserilul, antiserotoninic, antialgic și sedativ.

Distonocalmul — drageuri ce conțin alcoloizi totali din rădăcină de beladonă 0,00025 g, alcoloizi totali din corn de secară 0,00030 g, propranolol 0,01500 g, amital 0,02500 g. Se administrează cîte 1 drageu per os de 3 ori pe zi — 10 zile.

Propranololul — betablocant adrenergic ; comprimate de 0,010 g și de 0,040 g, 1—2 comprimate de 0,010 g/zi per os.

Agozol 2—3 drajeuri pe zi per os sau 2 supozitoare pe zi. Drajeurile conțin 0,015 g lactat de N-3′-fenilpropil-(2)-1,1 difenilpropil-(3)-amină. Supozitoare conținînd 0,05 g lactat de N-3′-fenilpropil-(2)-1,1 difenilpropil (3)-amină.

Peritolul comprimate conținînd 4 mg ciproheptadină, sirop conținînd 40 mg ciproheptadină la 100 ml. Se iau 3×1 comprimate/zi sau de 3 ori cîte 2 linguriță sirop/zi.

Valurile de căldură, transpirațiile și osteoporoza, metroragiile și tulburările trofice genitale și generale răspund de obicei la tratamentul hormonal estroprogesteronic.

MEDICAȚIA HORMONALĂ — Redăm mai jos tabelul cu cele mai utilizate preparate hormonale (după S. Chiovschi) [58].

*TABELUL 8*

ESTROGENI

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Estrogeni naturali** | | | |
| Estradiol | 0,5 și 2,5 mg | fiole<br>linguete<br>unguent | Estradiol<br>Ovocyclin<br>Progynon |
| Estriol | | tabl. | Ovestin |
| Derivate de estradiol | | | |
| Estradiol benzoat | 5 mg | fiole | Progynon B Oleosum |
| Estradiol valerianat | 10 și 40 mg<br>2 mg | fiole<br>drageuri | Progynon Depot<br>Progynova |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Estradiol undecilat | 10 și 25 mg<br>100 mg | fiole<br>fiole | Estrolent<br>Progynon Depot |
| Estradiol propionat | | fiole | Ovocyclin |
| Etinil estradiol | 0,02 și 0,05 mg<br>0,02 și 0,2 mg | tabl.<br>tabl. | Etinilestradiol<br>Progynon C și M. |
| Mestranol | | | în combinații |
| Estrogeni sintetici nesteroizi: | | | |
| Dietil-stilbestrol | 1 mg | tabl.<br>tabl.<br>fiole | Dietilstilbestrol<br>Cyren<br>Ostromon |
| Hexestrol | 1 mg<br>1 mg și 5 mg | tabl.<br>fiole<br>fiole<br>unguent<br>ovule | Sintofolin<br>Sintofolin<br>Retalon<br>Retalon<br>Ovestrol |
| Dienestrol | 50 mg | | Farmacyrol<br>Ostroral |
| Inductori ai ovulației: | | | |
| Clomifen | 50 mg | tabl.<br>tabl.<br>tabl. | Clomid<br>Dyneric<br>Clostilbegyt |
| Ciclofenil | 200 mg | tabl.<br>tabl. | Fertodur<br>Sexovid |
| PROGESTATIVI | | | |
| Progestativi naturali | | | |
| Progesteron | 10 și 25 mg | fiole<br>fiole<br>fiole | Progesteron<br>Proluton<br>Lutocyclin |
| Progestativi sintetici: | | | |
| 17-alfa-hidroxiprogesteron capronat<br>Medroxi progesteron acetat | 250 și 500 mg<br>0,010 g | fiole<br>tabl.<br>fiole<br>fiole | Proluton depot<br>Medroxiprogesteron<br>Provera (Depot)<br>Clinovir (Depot) |



Scanned with OKEN Scanner

*TABELUL 8* (continuare)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 17-acetoxiprogesteron | 0,025 g | tabl. | Acetoxiprogesteron |
| Allylestrenol | 5 mg | tabl.<br>tabl.<br>tabl. | Alilestrenol<br>Gestanon<br>Turinal |
| Lynestrenol | 5 mg | tabl. | Orgametril |
| Norethisteron acetat | 5 mg | tabl. | Primolut-Nor |
| Megestrol acetat | 5 mg | tabl. | Niagestin |
| Dydrogesteron | 5 mg | tabl. | Duphaston |
| Clormadinon acetat | 2 mg | tabl. | Gestafortin<br>Clormadinon |

ANDROGENI

| | | | |
|---|---|---|---|
| Testosteron propionat | 25 mg | fiole<br>fiole<br>fiole<br>fiole<br>fiole | Testosteron<br>Testoviron<br>Perandren<br>Androfort<br>Testosid |
| Testosteron fenil propionat | | fiole<br>fiole<br>fiole | Testolent<br>Retandrol<br>Testosteron Retard |
| Testosteron propionat +<br>Testosteron enanthat | 20 mg<br>+55 mg | fiole | Testoviron Depot |
| Metiltestosteron | 10 mg<br>5 mg | tabl.<br>tabl.<br>tabl. | Metiltestosteron<br>Perandren<br>Testoviron |
| Mesterolon | 10 mg | tabl. | Proviron |

Androgeni anabolizaţi

| | | | |
|---|---|---|---|
| Metilandrostendiol | 25 mg | tabl.<br>tabl. | Madiol<br>Neosteron |
| Metandrostenolon | 20 mg | tabl.<br>tabl.<br>tabl. | Naposim<br>Dianabol<br>Nerobol |
| Decanoat de Nortestosteron | 25 mg | fiole<br>fiole | Decanofort<br>Deca Durabolin |



Scanned with OKEN Scanner

## ASOCIAŢII ESTROGENI + PROGESTATIVI:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Estradiol benzoat + Progesteron | 2 mg +20 mg | fiole | Lutrogen |
| Estradiol benzoat + Progesteron | 3 mg +50 mg | fiole fiole | Duogynon Simplex |
| Estradiol benzoat + Progesteron | 10 mg +200 mg | fiole | Sistocyclin |
| Estradiol benzoat + 17-hidroxiprogeteron capronat | 10 mg +250 mg | fiole | Primosiston |
| Estradiol valerianat + 17 hidroxiprogesteron capronat | 5 mg +250 mg | fiole | Gravibinon |
| Etinil estradiol + Etinil nortestosteron acetat | 0,01 mg +2 mg | tabl. | Primosiston |
| Etinil estrodiol + Etinil nortestosteron | 0,02 mg +10 mg | tabl. | Dougynon |
| Metilestradiol + Metilnortestosteron | 0,3 mg 5 mg | tabl. | Gynäkosid |

## ASOCIAŢII ESTROGENI PROGESTATIVI CU EFECT INHIBITOR OVARIAN (PINCUS)

| | | | |
|---|---|---|---|
| EE 0,05 mg + Norethisteron acetat | 4 mg | | Anovlar |
| EE 0,05 mg + Norethisteron acetat | 2,5 mg | | Etalontin |
| EE 0,05 mg + Norethisteron acetat | 1 mg | | Nonovlon Orthonovum |
| EE 0,05 mg + Norgestrel | 0,5 mg | | Eugynon, Stediril |
| EE 0,05 mg + D-Norgesterel | 0,25 mg | | Neogynon |
| ME 0,15 mg + Norethinodrel | 10 mg | | Enovid |
| ME 0,075 mg + Norethinodrel | 5 mg | | Conovid |
| ME 0,075 mg + Lynestrenol | 2,5 mg | | Lyndiol, Noracyclin |
| ME 0,05 mg + Megesterolacetat | 4 mg | | Planovin, Volidan |
| ME 0,1 mg + Ethinodioldiacetat | 1 mg | | Ovulen |

Notă: EE = Etinilestradiol
ME = Mestranol

## ASOCIAŢII ESTROGENI + ANDROGENI

| | | | |
|---|---|---|---|
| Estradiol diundecilinat + testosteron propionat | 6 mg 100 mg | fiole | Estrotest |
| Estradiol ciclopentil-propionat + Testosteron propionat | 3,5 mg 62,9 mg | fiole | Femovirin |
| Estradiol Monobenzoat + Testosteron izobutirat | 2,5 mg 50 mg | fiole | Femandren |
| Estradiol valerianat + Testosteron enanthat | 4 mg 65 mg | fiole | Primodian Depot |
| Etinil Estradiol + Metiltestosteron | 0,002 mg 4 mg | tabl. | Primodian |



Scanned with OKEN Scanner

*TABELUL 8* (continuare)

| | | | |
|---|---|---|---|
| **ASOCIAȚII ANDROGENI + PROGESTATIVI** | | | |
| Testosteron propionat + Progesteron | 25(10) mg<br>10(5) mg | fiole | Lutestan<br>Testoluton |
| **ASOCIAȚII ESTROGENI + ANDROGENI + PROGESTATIVI** | | | |
| Estradiol Benzoat<br>Estradiol Valerianat<br>Norethisteron acetat<br>Testosteron enanthat | 5 mg<br>8 mg<br>20 mg<br>180 mg | fiole | Ablacton |
| **ANTIANDROGENI** | | | |
| Cyproteron Acetat | 50 mg | tablete | Androcur |
| **GONADOTROFINE** | | | |
| HMG + HCG | 75 UI | fiole | Pergonal<br>Humegon |
| PMSG | 1 000 UI | fiole | Anteron<br>Gestyl |
| HCG | 500 UI;<br>1 500 UI | fiole | Gonacor<br>Prolan<br>Pregnyl<br>Predalon<br>Primogonyl |
| **CORTICOIZI** | | | |
| Glicocorticoizi: | | | |
| Cortizon acetat | 0,025 g | fiole | Cortizon acetat |
| Hidrocortizon acetat | 0,025 g | fiole | Hidrocortizon<br>Scheroson<br>Hidrocorton |
| Hidrocortizon hemisuccinat | 0,025 g | fiole | Hidrocortizon hemisuccinat<br>Solo-Cortef |
| Δ-Dehidrocortizon | 1 mg; 5 mg | tabl. | Prednison<br>Ultracorten<br>Cortancyl<br>Δ-Scherozon |



Scanned with OKEN Scanner

*TABELUL 8* (continuare)

| | | | |
|---|---|---|---|
| Prednisolon | 5 mg | tabl. | Supercortisol<br>Ultracorten H<br>Hostacortin H |
| Dexamethason | 5 mg | tabl. | Superprednol<br>Dexamethason<br>Decadron |
| Mineral Corticoizi : | | | |
| Desoxicorticosteron acetat | 10 mg | fiole | Mincortid<br>Cortiron<br>Percorten<br>DOCA |
| HORMONII MEDULOSUPRARENALI | | | |
| Adrenalina | 1 mg | fiole | Adrenalina<br>Suprarenin |
| Noradrenalina | 2 mg ; 4 mg | fiole | Noratrinal<br>Arterenol<br>Levarterenol<br>Noradrenalin |
| A.C.T.H. | | | |
| ACTH | 50 UI | fiole | ACTH |
| ACTH – clorură de zinc | 50 UI | flacon | Corticotrophin<br>Cortrophin<br>ACTH RETARD |
| OCITOCINA | | | |
| Ocitocina | 2,5 UI | fiole | Oxiton |
| Desaminoocitocina | 50 UI | tablete | Sandopart |
| SIMPATOLITICE, alfa-şi beta-blocante | | | |
| Clorpromazina | 25 mg<br>50 mg | drageuri<br>fiole | Clordelazin<br>Plegomazin<br>Largactyl |
| Propranolol | 10 mg; 40 mg ;<br>50 mg | tablete<br>fiole | Propranolol<br>Inderal |



Scanned with OKEN Scanner

*TABELUL 8* (continuare)

| | | | |
|---|---|---|---|
| **ANTISEROTONINICE** | | | |
| **Metbisergid** | 1 mg | tablete | Déséril |
| **PROSTAGLANDINE ŞI ANTIPROSTAGLANDINICE** | | | |
| **$PGE_2$**<br>**Indometacin** | 25 mg | fiole<br>capsule<br>supozitoare | Sulprostone<br>Indometacin<br>Indocid |

Completăm acest tabel cu cei mai utilizați estrogeni fabricați :

— Estrogeni conjugați (USP) — (Premarin-Ayerst) 0,3—2,5 mg/tb ;
— Micronized estradiol 17 beta (Estrace-Mead Jonhson 1—2 mg) /tb ;
— Sulfatul de estronă (Evex-Syntex) (Estratab-Reid Provident) 0,625—2,5 mg./tb ;
— Piperazine estrone sulfate (Ogen-Abbot) 0,75—3 mg/tb ;
— Combinații între estriol estradiol estonă (Hormonin Carnnick)

0,135 mg 0,3 mg 0,7 mg/tb.
0,27 mg 0,6 mg 0,14 mg/tb.

— Combinații între estrogeni conjugați cu metiltestosteron (Premarin cu Metiltestosteron-Ayerst) — 0,625 mg/5 mg/tb.
Sulfat de estronă cu Metiltestosteron (Estratest-Reid Provident) 1,25 mg/2,5 mg./tb.

Pentru tratamentul intramuscular :

— Estradiol cypionate — (Depo Estradiol-Upjohn) — 5 mg/f ;
— Estradiol valerate (Estratab-10 — Reid Provident) 10 mg./f ;

Estrogeni combinați cu androgeni.

— Estradiol cypionate cu testosteron cypionate (Depo-Testodiol-Upjohn 2 mg/50 mg/f.

Pentru implantări subcutanate :

— Estradiol pellets (Progynon-Pellets-Schering) ; (Estradiol Pellets Bartor-Pharmacol) 25 mg.
— Testosteron Pellets (Oreton-Pellets Schering) ; (Testosterone Pellets Bartor Pharmacol) 75 mg.

Creme vaginale :

— Premarin Cream — Ayerst ;
— Dienestrol cream — Ortho ;

Alte preparate :

— Medroxiprogesteron acetat 10 mg (Provera-Upjohn Amen-Carnorick)/tb ;
— Norethindrom acetat 5 mg (Norlutate) Parke — Davis Currebats ; Reid Provident. [54 ; 21 ; 26]/tb.



Scanned with OKEN Scanner

— Harmogen (Abott) conține sulfat de estronă 1,5 mg stabilizat cu piperazină (tablete pentru uz oral) ;
— Progynova (Schering Chemicals UK), Delestrogen (Syuibb USA), conține estradiol valerate 1 mg, respectiv 2 mg (tablete pentru uz oral) ;
— Menophase (Syntex) conține mestranol și norethisteron — nu este acceptat în toate statele lumii ;
— Premarin (Ayerst) conține estrogeni conjugați 0,625 mg sau 1,25 mg (tablete pentru uz oral) ;
— Cyclo Progynova (Schering Chemicals) conține estradiol valerate 1 mg sau 2 mg combinat cu levonorgestrol 0,25 mg (tablete uz oral) ;
— Mixogen tablete (Organon) conține etinilestradiol 4,4 μg combinat cu methyltestosteron 3,6 mg (tablete uz oral) ;
— Prempak (Ayerst) conține estrogeni conjugați 0,625 mg sau 1,25 mg + + norgestrel 0,5 mg (tablete uz oral) ;
— Trisequens (Organon) conține estradiol+estriol+norethisterone (tablete uz oral).

Așa cum am arătat în capitolele anterioare, dacă se hotărăște tratamentul hormonal trebuie avute în vedere datele retrospective care citează existența unor legături între tratamentul estrogenic și incidența crescută a carcinomului endometrial cu toate că unele comunicări nu îmbrățișează această ideie. Deși datele în această direcție sînt încă discordante, înainte de a trece la un tratament estrogenic în postmenopauză, trebuie să evaluăm raportul risc/beneficiu și în cazul în care tulburările clinice sînt maxime și nu se ameliorează cu alt tratament, administrăm estrogeni [57 ; 83 ; 57 ; 24] ca medicament substitutiv, dar numai atunci cînd s-au luat toate măsurile pentru minimalizarea riscului ; respectiv bolnava trebuie urmărită prin examene clinice (frotiuri citologice Babeș-Papanicolau), biopsie de endometru etc.

Tratamentul cu estrogeni trebuie individualizat pentru fiecare bolnav. Indicația să fie clară, specifică. De obicei, se administrează în atrofia vaginului cu dispareunie în bufeurile de căldură foarte supărătoare în osteoporoză. Doza eficientă cea mai mică va fi estimată după realizarea dispariției bufeurilor și înlăturarea în parte a atrofiei vaginale și dispareuniei, ameliorarea osteoporozei.

Tratamentul va fi ciclic cu pauze de 7—10 zile. La cele mai multe cazuri se va asocia un progestativ, mai ales în faza a doua a tratamentului, în doze adecvate și pe o durată suficientă pentru a induce transformarea secretorie a endometrului. Se vor evalua precoce semnele de supradozare la estrogeni :

— Creșterea tensiunii la nivelul sînilor ;
— Accentuarea secreției vaginale ;
— Cîștig ponderal/edeme ;
— Sîngerare uterină.

În aceste cazuri, doza se reduce sau se sistează tratamentul și se urmărește clinic și paraclinic bolnava. Cînd terapia sistemică nu este absolut necesară se va utiliza tratamentul local (creme, ovule).



Scanned with OKEN Scanner

FACTORII DE RISC DE CARE TREBUIE ȚINUT ABSOLUT CONT SÎNT :

— Antecedente heredocolaterale (cancer) ;
— Existența unor leziuni precanceroase tratate în antecedente ;
— Existența neoplasmului de sîn, vulvă, vagin sau endometru în antecedente ;
— Obezitatea, diabetul, hipertensiunea arterială, tromboze venoase ;
— Sindromul Stein-Leventhal — tumori virilizante ;
— Sîngerări uterine frecvente și la intervale scurte ;
— Apariția sîngerării uterine impune chiuretaj uterin ;
— Femeile vor fi controlate clinic și paraclinic genito-mamar.

## CONTRAINDICAȚIILE TRATAMENTULUI ESTROGENIC ÎN CLIMACTERIU :

— Insuficiența hepatică și renală acută ;
— Insuficiența cardiacă ;
— Enzimopatii ;
— Porfinurii ;
— Colecistopatii acute ;
— Trombоze venoase profunde ;
— Antecedente emboligene ;
— Talasemia ;
— Tumori estrogeno-dependente ;
— Litiaza biliară ;
— Fibromatoza uterină, endometrioza ;
— Carcinom endometrial sau/și al glandei mamare în antecedente sau prezent ;
— Cancer vulvar sau/și vaginal ;
— Leziuni genito-mamare precanceroase ;
— Tumori hipofizare ;
— Herpes vulvo-vaginal ;
— Diabet sever cu leziuni vasculare ;
— Hipertensiunea arterială severă ;
— Hiperlipidemie ;
— Dovada histologică a unei suprastimulări endometriale [59].

Subliniem, încă o dată, contraindicația terapiei estrogenice la femeile cu antecedente ce sugerează sau certifică diagnosticul de leziuni precanceroase și cancere ale glandei mamare și endometrului, fiind cunoscută hormonodependența unor forme de neoplasm cu asemenea localizări și, în consecință, stimularea potențialului lor evolutiv [29 ; 30 ; 14 ; 35].

De asemenea, nu se vor administra estrogeni la femeile care prezintă metroragii a căror natură nu a fost identificată paraclinic (biopsia de endometru se impune).

Tratamentul hormonal al tulburărilor climacteriului se poate face și numai cu estrogeni naturali sau sintetici. Este însă bine, așa cum am subliniat, ca el să fie asociat cu progesteron sau androgeni, tranchilizante și sedative. Doza inițială va fi, în general, mică. Ea se scade sau crește gradat pînă se ajunge la efectul dorit. În continuare, ca tratament de în-



Scanned with OKEN Scanner

treținere, se administrează cea mai mică doză ce realizează efectul terapeutic. Tratamentul se face discontinuu, pentru evitarea apariției hiperplaziei adenomatoase și a sîngerărilor uterine și pentru a diminua efectul pe sîni.

EFECTELE POZITIVE ALE ESTROGENOTERAPIEI :

— Diminuă iritabilitatea, depresiunea nervoasă, bufeurile de căldură ;
— Stimulează atenția, memoria, puterea de concentrare ;
— Crește capacitatea de muncă.

La nivelul organelor genitale s-a marcat apariția troficității.

Tratamentul estrogenic combate efectele androgenice ale climacteriului (hirsutism, virilismul, defeminizarea, ce sînt evidente în perioada respectivă prin creșterea secreției androgenice de către ovar și suprarenale ca urmare a diminuării estrogenilor, antagoniștii lor naturali) [59].

Estrogenii influențează creșterea ponderală avînd un efect moderator în acest sens. În lipsa lor multe femei devin obeze. De asemenea, influențează pozitiv protector apariția bufeurilor și creșterea TA, influențează favorabil metabolismul lipidic [40 ; 39], ameliorează osteoporoza.

EFECTELE SECUNDARE ALE TERAPIEI ESTROGENICE — sînt reprezentate, în primul rînd, de metroragii, caz în care se oprește tratamentul și se efectuează un chiuretaj bioptic. În cazul în care examenul histopatologic al fragmentului endometrial nu atestă modificări organice, doza de estrogeni se scade și se administrează și progesteron.

Utilizarea progesteronului moderează efectul pe endometru, previne apariția hiperplaziei și înlătură parțial riscul de cancerizare în condițiile unui tratament prelungit. Ca preparat progesteronic se poate adiministra Medroxiprogesteronul lomg/zi timp de o săptămînă, la interval de 3—7 săptămîni de tratament estrogenic. Alți autori fac asocierea estrogeni-progesteron în fiecare zi. Asocierea ciclică a terapiei cu medroxiprogesteron este recomandată în special la acele femei care mai au încă menstre chiar și neregulate.

De asemenea, pentru prevenirea metroragiei și a efectului pe sîni se pot asocia tratamentului estrogenic mici doze de androgeni spre exemplu Metiltestosteron 3 comp./zi (1 comprimat = 10 mg).

Androgenii, pe lîngă diminuarea efectelor secundare ale estrogenoterapiei, au și acțiune anabolizantă, psihotropă și favorabilă asupra libidoului [27].

Dintre efectele secundare ale tratamentului combinat androgenic, se citează : disconfortul gastric, edeme, creșterea ponderală. Înlăturarea acestora se face schimbînd preparatul, administrîndu-l după alimentație sau prin scăderea dozei, regim hipocaloric, hiposodat.

În funcție de patogenie, aspectele clinice, de efectele secundare și de riscul estrogenoterapiei diverse școli și autori inițiază variate scheme de tratament, pe care le vom descrie în continuare :

ÎN PREMENOPAUZĂ (PERIMENOPAUZĂ) — unde predomină hiperfoliculinemia relativă, cu modificări ale endometrului ducînd la hiperplazia adenomatoasă și metroragii, medicația administrată trebuie fie să combată secreția hipofizară de gonadotrofine, fie să suplinească carența



Scanned with OKEN Scanner

luteală existentă. Acest lucru se realizează prin administrarea de progesteron natural sau progestative de sinteză. Arsenalul terapeutic în sensul stopării tulburărilor hemoragice produse de carențele luteale este foarte bogat. El constă din progesteron injectabil de 10 ; 25 ; 125 mg. Progesteronul natural de 10 sau 25 mg se administrează 1.f./zi i.m. începînd cu ziua 15—24 a ciclului menstrual [32].

Progesteronul retard se administrează 1 fiolă de 125 mg i.m. în a 18-a zi a ciclului. Progestativele de sinteză cuprind o gamă largă de produse cu acțiune asemănătoare progesteronului dar de zeci de ori mai mare, avînd și o acțiune de atrofie a mucoasei uterine, de inhibiție hipofizară, o acțiune virilizantă și cortisteronică slabă.

Se găsesc sub diferite denumiri medroxiprogesteron ; clormadinon ; duphaston ; orgametril, fiind derivați de sinteză din progesteron sau testosteron [9 ; 32].

Tratamentul cu progestative de sinteză se face per os 2—4 comp./zi din ziua 15—24 a ciclului menstrual, 3—4 cicluri, fie pe cicluri complete de 21 zile începînd cu ziua 4 a ciclului menstrual. Metoda, non stop creează amenoree prelungită prin tratament continuu zilnic (clormadinon = 2 mg/tb, orgametril = 5 mg/tb, medoxiprogesteron = 10 mg/tb).

Pentru frenarea hipofizei gonadotrope s-a administrat Epifizan l.f. pe zi (10 zile) începînd cu ziua 9 a ciclului. Se mai folosesc combinații de progesteron, androgeni de tipul Lustestanului (mite sau forte) cîte 1 fiolă zi din ziua 10 a ciclului 7 fiole (lutestan mite = 5 mg progesteron + 10 mg testosteron) ; (lutestan forte = 10 mg progesteron + 25 mg testosteron).

Unii autori recomandă combinații estrogeni + androgeni de tipul : (Estrotest = 6 mg, estradiol + 100 mg testosteron) l.f. la 3 săptămîni [8]. După instalarea menopauzei tratamentul în continuare urmărește atenuarea fenomenelor datorită lipsei de estrogeni, lipsă ce se face simțită în toate organele, dar, mai ales, în organele țintă și în creier.

ÎN POSTMENOPAUZĂ — carența estrogenică duce la leziuni organice ca atrofia vulvo-vaginală, osteoporoza etc. De aceea, tratamentul de aici încolo ar fi de substituție cu estrogeni. Am arătat anterior riscurile acestui tratament, pentru aceasta estrogenoterapia este încă timidă.

Dacă se hotărăște administrarea estrogenilor, preparatele folosite de obicei sînt derivați naturali de 19-estradiol fie derivați de etinilestradiol. Se mai folosesc și estrogeni sintetici nesteroizi (dietilstilbestrol, sintofolin, dienestrol), sau estrogeni cu acțiune electivă pe organele genitale externe ca estriol (ovestin = 1 mg/tb). Dozele vor fi mici, pe durată scurtă, cu întreruperi și în asociație cu progesteronul.

Se cunosc multiple preparate estrogenice. În terapeutică se utilizează în prezent trei grupe de estrogeni : substanțele naturale, semisintetice și sintetice. Estrogenii naturali sînt derivați de ciclopentan-perhidrofenantren care se formează în ovar, corticosuprarenale, placentă și testicul. Substanțele utilizate sînt estrona (foliculina) considerată substanță standard pentru estrogeni.

17-estrodiolul (dihidrofoliculina) cel mai activ estrogen natural de 7—10 ori mai activ ca estrona. Estriolul are acțiune de zece ori mai slabă ca estrona.

Dintre estrogenii semisintetici se uilizează, cel mai frecvent etinilestradiolul, existînd o serie de alte preparate.



Scanned with OKEN Scanner

Estrogenii sintetici derivă de la difeniletilenă. Mai cunoscut este dietilstilbestrolul și sintofolinul, dar există o serie de alte preparate.

Estrogenii se absorb bine în tubul digestiv, atît cei naturali, cît și cei sintetici. Dietilstilbestrolul se absoarbe în proporție de 85%. Estrogenii sînt metabolizați în ficat. În insuficiența hepatică apare hiperfoliculinemia de inactivare.

Administrarea perlinguală realizează concentrații apropiate cu cele parenterale, probabil metabolizarea este diminuată.

Estrogenii sînt excretați 50% prin bilă realizînd un ciclu enterohepatic. Sînt eliminați și prin urină ca atare și sub formă conjugată 50%.

Estrogenii sintetici absorbiți bine în tubul digestiv sînt biotransformați în ficat 25%, pot da grețuri, vărsături.

Implantele subcutanate dau o expunere constantă, prelungită ducînd des la hiperplazia glandulo-chistică a endometrului. Injecțiile necesită doze cu risc și nu este o cale ideală.

Tratamentul local este destul de folosit, pare și logic : rezolvă atrofia locală și dă și rată de absorbție în fluxul sanguin. Dacă se dorește un răspuns rapid, tratamentul local se asociază cu cel general.

Cremele vaginale cu dietylstilbestrol într-o concentrație de 0,25—0,50 mg/gram cremă și supozitoarele vaginale cu dietylstilbestrol 0,1—0,5 mg/supozitor dau rezultate bune în atrofiile vaginale. Timpul a verificat calea cea mai bună de administrare : fiind cea orală și cea locală, deoarece :

— Terapia poate fi oprită la timp ;
— Dozajul este controlabil ;
— Terapia este fără dureri ;
— Poate fi prescrisă ciclic.

Tratamentul injectabil este rezervat bolnavelor ce nu pot folosi aceste căi. Răspunsul terapeutic se consideră bun la :

— Dispariția bufeurilor ;
— Ameliorarea osteoporozei ;
— Dispariția celulelor parabazale din frotiul vaginal cu apariția troficității vaginului.

Durata și doza tratamentului depinde de fiecare bolnavă tratată. Este obligatoriu ca bolnavele să fie văzute clinic și paraclinic periodic cînd se investighează organele genitale, sînii, se urmăresc glerele cervicale și frotiul cito-vaginal eventual biopsie de endometru. Orice complicație apărută impune oprirea tratamentului, reevaluarea dozelor, a secvenței terapeutice.

Din noianul de preparate descrise anterior cele mai folosite sînt :

— Estrogenii conjugați (tb. de 0,3 ; 0,6 ; 1,25 ; 2,5 mg). Doza va fi de 1 mg/zi 20—24 zile/lună. În partea a doua a tratamentului ziua 15—24 se va asocia progesteron (medroxiprogesteron lomg/zi).

Durata tratamentului este în funcție de răspuns și de apariția complicațiilor. Dacă se consideră necesitatea repetării acestei cure, ea se va face după 10 zile de pauză.



Scanned with OKEN Scanner

— Etinilestradiolul 0,02 mg/zi peros timp de 3 săptămîni pauză o săptămînă. În ultima săptămînă de etinilestradiol se adaugă progesteron 10 mg/zi ; sau estinilestradiol 0,01 mg/zi-0,02 mg/zi timp de 6 săptămîni în ultimele 10 zile de etinilestradiol se adaugă norethisteron acetat 2 mg/zi și tratamentul se reia dacă se consideră necesar.

— Dietylstilbestrol (tb. 01, 0,25 ; 0,5 ; 1 mg), tratamentul cu 0,5 mg/zi timp de 6 săptămîni. În ultima săptămînă se adaugă progesteron 10 mg/zi. Ciclul se reia la nevoie după o pauză de 10 zile. De obicei, dietilstylbestrolul se folosește în creme.

— Preparatele parenterale se folosesc rar în injecții i.m. (estradiol valerate = 10 ; 20 ; 40 mg/ml 1f. la 2—3 săptămîni ; estradiol benzoat ; 5 mg/ml 1f. la 2—3 zile).

Wilson, în S.U.A., administrează estrogenii în relație cu frotiul vaginal (menopauza confirmată cu celule superficiale în proporție de 35%, intermediare 55%, parabazale 14%), administrează 1 comprimat de 1,25 mg/zi estrogeni conjugați 42 de zile și 10 mg medroxiprogesteron/zi între ziua 31—42.

— Progestativele de sinteză au o absorbție bună și sînt active pe cale orală (clormadinon, orgametril).

— Progesteronul de 10 ; 25 ; 125 mg/pe fiolă are eficiență bună prin injecții i.m.

— Premarin crema — se folosește în vaginita atrofică, aplicații locale 2—4 gr/zi, conține estrogeni conjugați 0,625 mg/g în bază de 42,5 g.

— Oestradiol implant : 25 mg ; 50 mg ; 100 mg.

La femeia castrată fără uter (implant de 25 mg) — are acțiune 32—36 săptămîni.

La femeia castrată fără uter (implant 50—100 mg) — are acțiune 42—52 săptămîni.

Menopauza (implant 25 mg) — are acțiune 32 săptămîni.

— Etradiol valerate USP 1 mg-2 mg/tb. Doza este 2 mg/zi 21 zile pe lună, pauză 7 zile. Tratamentul se reia la nevoie. Este bine să se asocieze un progestativ (clormadinon 1 tb/zi).

— Ciclo-Progynova (tablete ce conțin estradiol valerate 1 mg — 2 mg + levonorgestrel 0,25—0,5 mg) 1 tb/zi, 21 zile pe lună, pauză 7 zile și tratamentul se poate relua.

Toate celelalte preparate pot fi folosite în doză mică, respectîndu-se indicațiile și contraindicațiile.

## 10.1. TRATAMENTUL METRORAGIILOR DIN PREMENOPAUZĂ (PERIMENOPAUZĂ)

Tulburările menstruale (oligomenoreea, polimenoreea, hipermenoreea) caracteristice etapei hiperestrogenice, asociate cu anovulația, beneficiază de o terapie estrogeno-progestativă secvențială sau, mai ales, administrată după schema contraceptivă Pincus).



Scanned with OKEN Scanner

Menometroragiile disfuncționale prin hiperplazie glandulo-chistică endometrială (metropatie hemoragică climacterică Schröder) după excluderea prin biopsie endometrială a unor leziuni, mai ales canceroase, au indicația tratamentului cu progestative ciclic :

Metoda lui Pincus este administrarea aproape permanentă (20—28) zile, dintr-un ciclu) a unui derivat progestativ de sinteză (uneori combinat cu un estrogen de sinteză) în doze mici (34 ; 38).

Există trei scheme de principiu în administrarea acestor preparate.

Pilula compusă (Pincus) administrează zilnic timp de 20—22 zile consecutive începînd cu a 5-a zi a ciclului menstrual o asociație de substanțe progestative de sinteză și estrogeni. A 5-a zi de la întreruperea medicației survine o hemoragie uterină de privațiune (etinilestradiol 0,01 mg + medroxiprogesteron 2,5 mg/zi) sau (2 mg norethisteron acetat + 0,01 mg etinilestradiol — preparatul Primosiston).

În metoda secvențială caută să respecte succesiunea echilibrului estrogenoprogestativ fiziologic (în primele 7—16 zile se administrează estrogeni, urmînd administrarea timp de 10 zile a unei asociații estroprogesteronice) etinilestradiol 0,01 mg din ziua 7—24 a ciclului iar din ziua 16 a. ciclului se adaugă medroxiprogesteron 2,5—5 mg/zi.

Minipilula este un preparat ce conține doar doze foarte mici de progesteron și se administrează permanent fără pauze (medroxiprogesteron 2,5—5 mg/zi). Se instalează amenoreea. Dar, de cele mai multe ori, menometroragiile disfuncționale din preclimax beneficiază, așa cum am arătat, de tratamentul cu progestative de sinteză.

Se administrează zilnic 5—10 mg (2—3 tb/zi) norethisteron acetat sau clormadinon 2 tb/zi sau medroxiprogesteron 2 tb/zi timp de 10 zile începînă cu ziua 15 a ciclului. Tratamentul durează 3—4 cicluri. Se mai poate administra și progesteronul natural injectabil cîte o fiolă i.m. de 10—25 mg timp de 6 zile începînd din ziua 20-a ciclului. În perioada premenstruală se administrează lutestan, o fiolă/zi timp de 7 zile începînd cu ziua 10—15 a ciclului. Se mai pot administra hemostatice, uterotonice (vitamina K, Venostat, Adrenostazin, Ergomet). La nevoie se face curetaj hemostatic, eventual histerectomie.

## 10.2. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR NEUROVEGETATIVE

Valurile de căldură, transpirațiile urmate de paloare, stările de astenie și anxietate, palpitațiile, oscilațiile tensionale sînt tratate cu sedative și tranchilizante, antiserotoninice, calciu, dar beneficiază și de tratamentul estrogenic (Greenblatt).

Se vor avea, însă, în vedere indicațiile, contraindicațiile și riscul terapiei estrogenice. Se vor urmări organele genitale și sînul, clinic și paraclinic (citologia vaginală, glerele cervicale, biopsia de endometru). Distonocalm 1—2 tb/zi eventual agozol 1—2 tb/zi, deseril 1—2 dr/zi, vit. E 2 tb/zi, cedecalcin 2 tb/zi. Dacă simptomatologia nu cedează și este supărătoare, se poate administra fie 1—2 mg/zi estradiol valerinat sau 0,02 mg etinilestradiol pe zi timp de 3 săptămîni. Se fac 2—3 cure de



Scanned with OKEN Scanner

tratament cu pauză între ele de 7 zile. La fiecare cură în ultima săptămînă a tratamentului estrogenic se va administra progesteron 10 mg/zi. Asocierea estrogenilor cu progesteronul ar avea avantajul de a combate metroragiile de sumare în timp a tratamentului estrogenic.

— Se mai poate administra, șase săptămîni, etinilestradiol 0,01—0,02 mg/zi, în ultima săptămînă asociindu-se 2 mg/zi norethisteron acetat. După o pauză de 10 zile tratamentul se poate relua la nevoie ;

— Se mai pot folosi preparatele Depot (Estrolent, Progynon Depot, 1f. la 3—4 săptămîni) ;

— Se mai folosesc androgenii în combinație cu estrogenii (Estrotest care conțin 6 mg Estradiol + 100 mg Testrosteron 1.f.i.m. la 3—4 săptămîni sau Femovirin care conține 3,5 mg Estradiol + 62,9 mg testosteron 1.f. la 3 de zile, sau Primodian Depot care conține 4 mg Estradiol + 65 mg Testosteron). Atenție la virilizare și la riscul estrogenoterapiei.

## 10.3. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR PSIHO-NERVOASE

Depinzînd de constituția și predispoziția bolnavei, fenomenele apar sporadic. Insomnia, stările depresive și melancolice, vertijele, migrenele sînt frecvente. Pe lîngă corecția hormonală, la fel ca la tulburările neurovegetative, beneficiază, în cea mai mare parte, de sedative și anxiolitice blînde, meprobamat 2 tb/zi, rudotel 2 tb/zi, vitamine, calciu.

Cazurile care nu răspund și fac și obiectul unei patologii majore, psihiatrice, vor fi luate în evidența unui psihoterapeut. Nu vom uita discuția cu bolnava în care îi vom explica faptul că menopauza se înscrie fiziologic în evoluția oricărei femei [12 ; 56].

## 10.4. TRATAMENTUL OSTEOPOROZEI

Se recomandă un regim bogat în proteine și vitamine, lapte, calciu 2 g pe zi, fosfor 1—2 g/zi. Vitamina D se administrează pentru o medie zilnică de 2000 unități. Se mai asociază gerovital, fluorură de Na 20—60 mg/zi calcitonină. Calcitonina ar reduce ritmul resorbției osoase. Azi, se aplică doze de 100 U. MRC (Medical Research Council) de trei ori pe săptămînă. Tratamentul prelungit cu calcitonină duce la formarea de anticorpi. Estrogenii influențează metabolismul calciului prin creșterea fixării acestuia în matricea osoasă. Alături de androgeni, de hormonul tiroidian și hormonul de creștere, estrogenii stimulează activitatea osteoblastelor, crescînd cantitatea de matrice osoasă. De asemenea estrogenii cresc absorbția intestinală a calciului și fosforului. După tratamentul cu estrogeni de 3—4 săptămîni (etinilestradiol 0,02 mg/zi), simptomele se ameliorează. Recent, s-a observat că adăugarea de progestative după trei săptămîni de tratament estrogenic a făcut ca beneficiul să crească iar riscul apariției adenocarcinomului de endometru să scadă [2].



Scanned with OKEN Scanner

Computizarea unui raport precis risc-beneficiu în cazul rolului estrogenilor în tratamentul osteoporozei nu este încă realizată. Totuși, unele date merită analizate. După Wylie, incidența fracturilor de șold la femeile de peste 65 de ani este de aproximativ 1% pe an, de 10 ori mai mult decît incidența adenocarcinomului de endometru la femeile în postmenopauză [2].

Morbiditatea și mortalitatea prin fractură sînt mari, se apreciază că 1/6 din numărul bolnavilor cu fracturi de femur supraviețuiesc un an după traumatism. În 1976 s-a estimat la un milion de dolari costul îngrijirilor, pentru fracturi de șold în S.U.A.

Nordin a cercetat mai multe tratamente pentru menținerea masei corticale metacarpiene la femeia cu osteoporoză. Estrogenii orali ar fi cei mai eficace.

Au fost cercetați și alți agenți terapeutici ca de exemplu fluorurile, dar suplimentarea cu fluor poate duce la hiperparatiroidism secundar și osteomalacie. Mai mult, Riggs a găsit la 42% din bolnavele ce au folosit fluor, sinovite, anemii. Într-un studiu pe șobolani, fluorul a fost ineficace în prevenirea osteoporozei în vreme ce estrogenii conjugați au fost eficienți. Terapia cu androgeni este mai puțin eficace decît estrogenoterapia.

Terapia estroprogesteronică secvențială este utilă în prevenirea și tratarea osteoporozei atît [2] :

— La bolnavele cu hipogonadism primar (disgenezii gonadice) etc. ;

— Bolnave cu insuficiență ovariană prematură sau ovariectomie bilaterală înainte de 40 de ani ;

— Femei cu risc crescut de apariție a osteoporozei în menopauză ;

— Femei ale căror mame și surori au avut osteoporoză și fracturi ;

— Femei care au făcut tratament cu glucocorticoizi cît și la femeile cu activitate fizică restrînsă sau care stau la pat.

Pentru menținerea masei osoase trebuie administrate cantități mici de estrogeni. Progestativele retard și, în general, progestativele de sinteză sînt utile combinate cu estrogeni, dar și pentru femeile la care terapia estrogenică este contraindicată. Pentru ca eficacitatea terapeutică să fie maximă, terapia de substituție să fie instituită cît mai devreme : chiar înaintea încetării menstrelor sau la cîteva luni după încetare. Nordin recomandă terapia estrogenică înainte de 60 de ani, apoi terapia se va suplini cu calciu.

## 10.5. TRATAMENTUL MODIFICĂRILOR TROFICE GENITALE

### 10.5.1. PRURITUL VULVAR

În pruritul vulvar simptomatic tratamentul general și local se identifică cu cel al afecțiunii primare. În pruritul complicat, cu lichenificare, se va putea utiliza, după îndepărtarea cauzei primare, badijonare cu o soluție ca : Rp. acid salicilic, acid boric aa 2 g ; rezorcină 4 gr ; ihtiol 1 g, fenol 0,30—0,50 g, glicerină 5 g, alcool 70°—1000 g, urmată de pastă ca Rp : cutaden 1 tub, acid salicilic 0,30 g ; sulf 0,80 g ; superprednol fin pulverizat 10 mg, hidrocortizon 200 mg și oleu parafină 5 g.



Scanned with OKEN Scanner

Unguentele tipizate cu corticoizi pot fi folositoare (fluocinolon, ultralan, locacorten). Se evită pe cît posibil röentgenterapia. Este contraindicat spălatul cu săpun.

Aplicațiile locale cu estrogeni sînt bune (Progynon unguent D.S. local). Cremele vaginale cu estrogeni (Premarin — Cream-Ayerst ; Dienestrol Cream-Ortho) de fapt tratamentul general cu estrogeni (etilinestadiol 0,01—0,2 mg/zi) sînt foarte eficace. Tratamentul local cu estrogeni însoțește sedativele [54 ; 59].

În cazurile rezistente se va putea recurge la o corticoterapie sistemică, începîndu-se cu doze medii de 30 mg Prednison/zi. În pruritul vulvar pur se va încerca și o terapie psihotropă. Se mai pot încerca loțiuni apoase sau unguente cu xilină 0,5—1% la care se adaugă și antihistaminice (romergan).

### 10.5.2. TRATAMENTUL LICHENULUI SCLERO-ATROFIC

În formele recente corticoizii fluorinați în aplicații prin masaj prelungit de trei ori pe zi dau rezultate bune. În formele mai vechi hiperkeratozice, atingerile cu soluție alcoolică de fenol, repetate la nevoie o dată la 8 zile, urmate de aplicații de dermatocorticoizi dau rezultate bune. În formele limitate, infiltrații cu hidrocortizon sau triamcinolon diluat sînt eficiente. În formele vechi se poate aplica azot lichid. Tratamentul local și general cu estrogeni nu oferă de multe ori rezultate satisfăcătoare. El trebuie încercat (general se dă etinilestradiol 0,01 mg per os), local creme cu estrogeni (Progynon unguent, Premarin cream), cu testosteron, vit. A sau ovule cu estrogeni — Rp. sintofolin 5 mg.

| | |
|---|---|
| hidrocortizon | 25 mg |
| Vit. A | 20 000 U.I. |
| Butir cacao | 20 gr. |

Divide în XX ovule.

DS intravaginal 1 ovul/zi.

Tratamentul cu estrogeni durează, în medie, 20 zile pe lună. Rar, în stenozele întinse și leucoplazie în postmenopauza tardivă este nevoie de vulvectomie parțială sau totală.

### 10.5.3. TRATAMENTUL KRAUROZISULUI VULVAR

O hormonoterapie sistemică, teoretic etiologică cu estrogeni, progestative sau androgeni nu oferă totdeauna rezultate satisfăcătoare. Trebuie încercată Premarin-Cream ; Dienestrol Cream ; etinilestradiol peros 20 zile pe lună. Etinilestradiolul poate fi folosit și în ovule, creme vaginale de 2—3 ori pe săptămînă alături de corticoizi și vitamina E. Antihistaminele nu dau rezultate satisfăcătoare [54]. Dermatocorticoizii fluorinați aplicați locali produc ameliorări nesemnificative. Uneori, este nevoie de vulvectomie. În atrofia vulvară pe lîngă tratamentul descris la Krauro-



Scanned with OKEN Scanner

zisul vulvar se mai aplică local steroizi anabolizanți de asemenea, ovule cu ovestrol intravaginal 2 ovule/zi 10 zile pe lună. Tratamentul general se face cu etinilestradiol 0,01 mg/zi 20 zile pe lună sau 5 mg benzoat de estradiol i.m. 1 fiolă la 3 zile. Cură de cîte 3—4 fiole cu repetiție după o pauză de 20 de zile.

### 10.5.4. TRATAMENTUL LEUCOPLAZIEI VULVARE

În plăgile de dimensiuni reduse și recente se poate obține uneori resorbția prin îndepărtarea factorilor iritanți și aplicații cu creme cu dermatocorticoizi fluorinați. În plăgile mai groase este nevoie de electrocoagulare, crioterapie sau exereza-biopsie. În formele foarte întinse se recurge la vulvectomie. Tratamentul estrogenic nu a dat rezultate semnificative.

El trebuie, însă, încercat prin unguente locale cu estrogeni și cortizon și tratament general cu estrogeni ca în Kraurozisul și atrofia vulvară.

### 10.5.5. CERVICITELE ATROFICE

Necesită diagnostic clinic, colposcopic și bioptic. Tratamentul local presupune tratarea infecțiilor cervico-vaginale și se face prin administrarea locală de antibiotice, conform antibiogramei. Se poate face un amestec antibiotic vit. A, estrogeni, cortizon și se aplică local. La nevoie electrocoagulare și amputarea colului.

Rp. cloramfenicol 1 g.
sintofolin 5 mg
hidrocortizon 25 mg
Vit. A 20 000 U.I.
Lanolină } aa
Vaselină } 30 g. D.S. unguent local

Vulvo-vaginitele specifice au un tratament adecvat. Piometria survenită în cazul unei endometrite atrofice cu stenoză de col necesită dilatări cervicale, antibiotice local și general, estrogenoterapie locală și generală se administrează general, trei injecții a cîte 5 mg benzoat de estradiol la 3—4 zile interval. Atenție să nu ascundă un neoplasm endometrial posibil de pus în evidență prin biopsie. Estrogenii în creme vaginale sînt absorbiți sistematic și pot suprima gonadotrofinele serice în 30% din cazuri [54 ; 20 ; 21].

## 10.6. TRATAMENTUL VIRILISMULUI CLIMACTERIC

Virilismul poate fi consecința hipofuncției suprarenalei (sindromul adreno-genital climacteric), sau poate avea o origine ovariană prin hipertecoză sau proliferarea celulelor hilului ovarian. Este greșit a eticheta virilism hipertrichoza constituțională. În practica curentă se consideră că 30% din femeile de rasă albă apreciază că au pilozitate excesivă (Geiger). Grenblatt insistă asupra importanței diferențierii noțiunilor de virilism și hirsutism.



Scanned with OKEN Scanner

Sindromul clinic de virilizare este caracterizat de un complex simptomatic ca : hirsutismul, în care pilozitatea poate interesa zonele pubiene, axilare, fața, toracele, linia albă, perineul, plicile inghinale. Dezvoltarea pilozității corporeale are o bază hormonală diferită.

— Pilozitatea capului, a sprîncenelor a genelor, depinde de activitatea STH ;

— Pilozitatea ambo-sexuală (partea inferioară a pilozității pubiene, axilară, pigmentată, a membrelor) depinde de estrogeni și cantități mici de androgeni ;

— Pilozitatea sexuală tipic masculină (mustață, barbă, păr în narine și conductul auditiv extern, pe piept, abdomen, coapse, spate) se dezvoltă sub influența unor cantități mari de androgeni. Activitatea celulei foliculului pilos de acest tip depinde de numărul de receptori celulari și de cantitatea de androgeni liberi oferiți celulei.

În sînge, testosteronul este legat în procent de 99% de globuline, 1% din testosteron este liber și deci biologic activ, pătrunde prin membrana celulară este transformată în citoplasma foliculului pilos în 5-DHT sub acțiunea 5 alfa reductazei și se leagă de proteina receptoare citosolică. Transportat sub formă combinată prin translocație în nucleul celulei declanșează prin intermediul sistemului ADN/ARN cromatinic sinteza proteinelor specifice celulei, o activitate crescută determinînd o creștere importantă a pilozității [52 ; 53].

Hirsutismul din climacteriu apare ca rezultat al unei oferte superioare de androgeni liberi circulanți. Nivelul testosteronului liber depinde de secreția de testosteron dar și de nivelul sintezei de SHBG (sex hormone binding globuline) care este sintetizată în ficat, sinteza favorizată fiind de estrogeni și hormonul tiroidian. Alte semne ale virilismului ar fi :

— Voce gravă, hipertrofia clitoridiană, hipertrofia musculară. Dacă se face explorarea în sindromul de virilizare se constată la cromatografia 17 cetosteroizilor 22 componenți. Prezența androsteronei sugerează originea ovariană, prezența dehidroepiandrosteronei sugerează o origină corticosuprarenală.

— Testul de stimulare cu ACTH și gonadotrofine coriale (HCG) și frenarea cu corticoizi și steroizi ovarieni are o valoare relativă.

— Testul de frenare cu dexametazonă dă valori discriminative insuficiente (Givens, Abraham).

Testul are valoare în special în diferențierea tumorilor corticosuprarenale. Dozarea androgenilor plasmatici în particular a testosteronului și $D_4$-androstendionului este considerată actualmente metoda cea mai practică. Valorile plasmatice ale testosteronului între 0,80—1,50 ng/ml pledează pentru o distrofie ovariană. Un nivel plasmatic al testosteronului peste 2 ng/ml indică o netă hiperproducție și sugerează etiologia tumorală, dar pot apare asemenea valori și în hipertecoza ovariană și hiperplazia suprarenală congenitală.

— Testele de frenare pot diferenția în aceste cazuri etiologia, estroprogestativii reducînd nivelul de Testosteron și androstendion plasmatic în hipertecoza ovariană, iar dexametazona în hiperplazia suprarenală. În cazul tumorilor secretante frenarea este insuficientă. În fine, dozările de 20.OH-progesteron și pregnandiol urinar au importanță, ele prezentînd valori crescute în sindroamele adrenogenitale.



Scanned with OKEN Scanner

— Tumorile ovariene și corticosuprarenale beneficiază de chirurgia de exereză.

— Hiperandrogenia de origină corticosuprarenală prin bloc enzimatic beneficiază de corticoterapie substitutivă (în medie 30—50 mg cortizon zilnic). Atenție la electroliții plasmatici, glicemie TA, ulcer etc.

— Hiperandrogenia de origină ovariană prin secreția hilului prin hipertecoză beneficiază de tratament de frenaj ovarian prin estroprogestativi și antiandrogeni, folosiți în climacteriu.

Estrogenii au un efect antigonadotrof și pe această cale frenează sinteza ovariană de androgeni. De asemenea, ei cresc nivelul de legătură al globulinei pentru testosteron, inhibă legarea dihidrotestosteronei de receptorul său citozolic.

Modalitatea de administrare a estrogenilor în climacteriu pentru efectul antivirilizant este în asocierea lor cu progestativi timp de 21 zile începînd cu ziua 5—25 a ciclului după schema de inhibiție a anticoncepționalelor (Etinilestradiol, 0,05 mg+Norethisteron acetat 4 mg) pentru 1 tb/zi sau (etinilestradiol 0,02 mg+medroxiprogesteron 5 mg) pentru 1 tb/zi.

Progesteronul are, în plus, un efect de inhibiție asupra 5 alfa reductazei testosteronice. Estrogenii se mai pot asocia în cure secvențiale, cu antiandrogenii, prelungite timp de peste 6 luni.

Medicația antiandrogenică se bazează în special pe cyproteron. Acetatul de cyproteron are efect antigonadotrof și unul local competitiv pe receptori, inhibînd legarea dihidrotestosterinului de receptorul citosolic. Se administrează după schema Hommerstein primele 10 zile ale ciclului 100 mg cyproteron acetat zilnic + 50 gama etinilestradiol/zi, următoarele 11 zile 50 gama etinilestradiol zilnic, ultimele șapte zile fără medicație. Ca efecte secundare, scade libidoul și apare un grad de fatigabilitate. Tratamentul estetic (epilație etc.) completează măsurile terapeutice.

## 10.7. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE SEXUALITATE ÎN MENOPAUZĂ

Frigiditatea de cauze complexe și rar întîlnită în menopauză poate beneficia, uneori, pe lîngă psihoterapie, de tratament hormonal cu androgeni în doză obișnuită (50 mg pe săptămînă), în baza efectului de stimulare a libidoului de către androgeni. Trebuie atenție la inducerea sindromului de virilizare.

Estrogenii locali în creme au efecte bune pe atrofia vaginală ce determină dispareunia.

Testosteronul asociat estrogenilor a arătat un beneficiu în plus.

Unii autori sînt pentru administrarea intramusculară cu efect de lungă acțiune de sterandryl, 50 sau 100 mg intramuscular la 2—3 săptămîni sau testolent 1.f.i.m. la 14 zile.

Atenție la administrarea de tranchilizante și a metyl-dopa folosite în hipertensiunea arterială, deoarece s-a observat că prin inhibarea dopaminei din creier scade interesul sexual și apare galactoreea respectiv creșterea prolactinei (dopamina fiind un important inhibitor al prolactinei). Tratamentul cu Bromcriptină crește interesul sexual (1—2 tb/zi). Dar, tre-



Scanned with OKEN Scanner

buie înlăturați factorii ce mențin surmenajul psihic. Efect bun are viața în aer liber, sportul, alimentația echilibrată [52 ; 53].

Tratamentul frigidității psihogene constă într-un tratament complex de reechilibrare a sistemului nervos central și vegetativ și îndeosebi în psihoterapie.

Reechilibrarea sistemului nervos central se obține cu o medicație care se adresează stării de inhibiție sau stării de excitabilitate corticală, deci cu o medicație sedativă sau tonică. Ca sedative se folosesc (extraveralul, pasinalul, meprobamatul), ca tonice (vitaminele, calciul etc.).

Echilibrarea neurovegetativă se adresează stării de hipersimpaticotonie sau hiperparasimpaticotonie. Ca simpaticolitic se recomandă iohimbina (3×5 mg/zi) ce are și efect afrodiziac. Se contraindică la hipotensivi. Ca excitante ale parasimpaticului sînt indicate : acetilcolina, pilocarpina. Sînt autori ce au insistat asupra rezultatelor bune care se obțin în tratamentul frigidității prin metoda reflexoterapiei bazale.

Psihoterapia utilizată sub diverse forme este metoda cea mai indicată. O altă metodă modernă este terapia comportamentului care poate fi definită ca o încercare de a modifica comportamentul uman și emoțiile într-un mod favorabil individului. Aplicarea terapiei comportamentale pleacă de la considerentul că femeile la menopauză învață un comportament greșit prin asocierea anxietății la viața sexuală (se exclud leziunile organice ce duc la frigiditate). Walpe folosește relaxarea musculară profundă (care inhibă anxietatea) prin ședințe de repaus.

În ceea ce privește erotismul excesiv (hipersexualitatea) din climacteriu, trebuie pus pe prezența unui hiperandrogenism, hipertiroidism moderat.

Hipersexualitatea se definește printr-o activitate sexuală superioară mediei grupei sociale din care face parte femeia. Trebuie deosebită de nimfomanie, ce reprezintă o necesitate necontrolată și nepotolită de a avea relații sexuale, independent de faptul că sînt satisfăcătoare sau nu, și de :

Erotomanie, ce reprezintă un comportament sexual inadecvat, ce are la bază un delir cu temă erotică și se întîlnește în unele psihoze. Mediul extern influențează comportamentul sexual prin factorii psihologici, sociali etc., iar mediul intern, la această vîrstă își impune amprenta prin hiperandrogenismul ovarian și corticosuprarenal.

La aceste femei hiperandrogenice predomină excitabilitatea clitoridiană. Aceste femei prezintă hirsutirm și o modificare a afectivității.

Au un libidou exagerat cu caracter dificil. Trebuie luată în considerație și dorința sexuală exagerată în caz de prurit vulvar și vaginal prezent frecvent la această vîrstă. Se recomandă acestor femei sedative (ca bromuri, barbiturice) la care se asociază tratamentul tulburărilor endocrine, precum și suplinirile locale cu creme de estrogeni și cortizon.

Pînă în prezent, nu există linii codificate de tratament hormonal. Simptomele și factorii de risc ai fiecărei bolnave trebuiesc evaluate individual. Terapia de înlocuire cu estrogeni se adresează bufeurilor, atrofiei vaginale și osteoporozei și se administrează numai atunci cînd acestea sînt supărătoare și evolutive și cînd alt tratament nu a dat rezultate. Motivele terapiei dictează și modul administrării.

Dozele de estrogeni vor fi foarte mici, limitate în timp, asociate cu progesteron. Se va avea în vedere totdeauna riscul estrogenoterapiei, res-



Scanned with OKEN Scanner

pectiv contraindicațiile (carcinomul de vagin, vulvă, sîn și endometru, herpesul vulvo-vaginal, trombozele venoase, otoscleroza, endometrioza, miomul uterin, bolile hepatice, tulburările metabolismului lipidic, bolile cardiace severe).

Tratamentul hormonal trebuie administrat cu mult discernămînt. De fapt, clinicianul lucrează cu aceste preparate cum un ceasornic ar lucra cu chei de automobil. Va trebui să încercăm rezolvarea sindromului climacteric prin alte mijloace și numai dacă nu reușim administrăm hormoni.

— Bufeurile se pot cupa cu tranchilizante (clonidina, diazepam), antiserotoninice (deseril), eventual medroxiprogesteron, dl-norgestrel, estrogeni ;

— Osteoporoza se combate prin administrarea calciului, vitaminei D, a florului, eventual androgeni și estrogeni ;

— Atrofia vaginală impune uneori o cremă hormonală progesteronică androgenică eventual cu estrogeni ;

Acolo unde este necesară administrarea absolută a estrogenilor preparatele sub formă de cremă și per orale sînt cele mai indicate.

Curele de tratament estrogenic vor fi scurte în medie de 21 zile. În ultima săptămînă de tratament se asociază progesteronul.

Tratamentul se poate relua după o pauză de 10 zile. Se poate folosi oricare derivat estrogenic și progesteronic acceptat de organism.

De obicei, se folosește etinilestradiolul 0,02 mg/zi, timp de 21 zile, asociat în ultima săptămînă de tratament, cu medroxiprogesteron 10 mg/zi.

Menopauza chirurgicală, poate beneficia de implante estrogenice (Implant oestradiol BPC 1968 de 25 mg, 50 mg, 100 mg). Implantul de 25 mg are acțiune estrogenică pînă la 36 săptămîni. Marele rol al implantului este profilaxia osteoporozei.

În ultimii ani se impune tot mai mult tratamentul local cu creme estrogenice pure sau combinate și cu alți hormoni steroizi. Acestea, pe lîngă efectul local bun pe atrofia vaginală, au și efect general prin absorbție de la locul administrării (Premarin ayerst cream — conține estrogeni conjugați 0,625 mg/g în bază de 42,5 g. Se aplică de două ori pe zi cîte 2—4 g sau Dienoestrol cream, cutie de 78 grame, se aplică 2 g local de două ori pe zi. Tratamentul durează în medie două săptămîni și poate fi repetat după o pauză de 10 zile). Cremele se pot face cu oricare din preparatele estrogenice, conținutul lor depinde de scopul urmărit.

## BIBLIOGRAFIE


1. Aertgeerts, J. : Influence d'une traitement oestrogene sur la peau de femmes menopausées ou castrées. Brux. Med. 3 : 215, 1972.
2. Albright, F. ; Smith, P. H. ; Richardson, A. M. : Postmenopausal osteoporosis : Its Clinical features. JAMA 116 : 2 465—2 474, 1941.
3. Alyward, M. : Plasma tryptophan levels and mental depression in postmenopausal subject. Effects of oral piperazine-oestrone sulphate. Med. Sci. 1 : 30, 1973.
4. Ambrus, J. L. ; Notelovitz, M. ; Davis, J. A., et al : Estrogens and clotting factors : Work shop report. In Consensus on Menopause Research, van Keep, P. A., Greenblatt R. B., and Albeaux-Fernet (M. (Eds,). Lancaster, MTP Press Lt. 1976, pp. 55—58.




Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 11

# MENOPAUZA CHIRURGICALĂ

Ovariectomia bilaterală, cu sau fără histerectomie, efectuată la o vîrstă la care ovarele erau funcționale, instalează o menopauză artificială, chirurgicală.

Patologia care indică ovariectomia bilaterală este dată de Carcinomul ovarian unui sau bilateral, castrarea profilactică în carcinomul de sîn, cancerul de corp și col uterin.

Foarte rar, endometrioza complicată indică castrare și, de asemenea foarte rar, inflamația pelvică specifică și nespecifică poate determina o ovariectomie bilaterală sau scoaterea din funcțiune a ovarelor prin procesul patologic local. În ceea ce privește vîrsta bolnavelor, s-a observat că ovariectomia în premenopauză duce la o creștere a ratei resorbției osoase, față de resorbția după menopauza naturală.

Administrarea estrogenilor este medicația preventivă instalării osteoporozei consecință a castrării înainte de instalarea menopauzei. Incidența osteoporozei este mai mare dacă ovariectomia a fost făcută în jur de 45 ani. Infarctul miocardic este de 10 ori mai frecvent la bărbat față de femeie pînă la vîrsta de 40 de ani. Scoaterea ovarelor înainte de instalarea menopauzei crește incidența bolilor coronariene la femei prin creșterea colesterolului plasmatic [19 ; 11].

Pentru prevenirea acestor aspecte este bine ca ovariectomia să se facă după 45 de ani [20 ; 26].

## 11.1. SCHIMBĂRILE ENDOCRINE DUPĂ OVARIECTOMIE

În timpul vieții reproductive foliculii ovarieni secretă estradiol 17 Beta care este prezent în sîngele periferic. În postmenopauză estrogenul circulant este estrona. Foare mici cantități de estradiol sînt secretate direct de ovar și glanda suprarenală. Studii asupra țesutului ovarian din postmenopauză care a fost incubat cu diverși precursori hormonali, au arătat că țesutul ovarian este capabil de sinteza androstendionului, sulfatului de dehidroepiandrosteron și testosteronului și nu este capabil de a aromatiza androgenii în în estrogeni. Estrona circulantă provine de la conversia în țesuturile periferice (țesut gras etc.) a androstendionului. Ovariectomia în postmenapauză reduce nivelul circulant al androstendionului și al estronei. Injecția cu ACTH în ovariectomia postmenopauzală crește estrona circulantă sugerînd originea ei suprarenală. Ovarectomia în premenopauză este urmată de o scădere a nivelului estrogenic



Scanned with OKEN Scanner

plasmatic cu atingerea unui nivel bazal scăzut la a 5-a zi după operație. Gonadotrofinele cresc considerabil și la 4—6 săptămîni postoperator ating un nivel maxim [9 ; 2].

Schimburi similare au fost raportate privind estrogenii urinari și gonadotrofinele urinare. Într-un alt raport în care se discută nivelul estrogenilor sanguin și urinar în postmenopauză la femeile ovarectomizate și neovarectomizate se arată că nivelul rămîne același în această perioadă și că nu este nici un avantaj endocrin în conservarea ovarelor în timpul histerectomiilor făcute în postmenopauză. Noțiunea a creat mult timp confuzii, deoarece multe frotiuri vaginale efectuate în postmenopauză la femeile neovariectomizate indică o impregnare hormonală estrogenică și se atrage atenția asupra secrețiilor hormonale ale stromei ovariene și ale hilului ovarian care pot deveni anormale. Celelalte glande endocrine își păstrează secrețiile.

## 11.2. SIMPTOMELE MENOPAUZEI CHIRURGICALE

MC. Loren raportează că peste 47% din femeile ovarectomizate înainte de 45 de ani prezintă bufeuri cu transpirații. Alți autori găsesc la peste 65% din femeile ovarectomizate prezența bufeurilor. Se constată o incidență mai mare în menopauza chirurgicală înainte de 45 de ani a simptomelor descrise la menopauza naturală fără să existe particularități deosebite. Trebuie subliniată resorbția osoasă crescută în menopauza chirurgicală înainte de 45 de ani (126).

## 11.3. TRATAMENTUL MENOPAUZEI CHIRURGICALE

Majoritatea autorilor (Deausley ; Parks Salmont) sînt pentru tratamentul cu implantări esrtogenice (pellet implantation), mai ales că aceste femei, de obicei, sînt histerectomizate și nu se pune problema cancerului endometrial. Implantul trebuie făcut într-o tehnică strictă privind aspesia și antisepsia, fie în mușchii rectului, după ce peritoneul a fost bine cusut, fie în mușchiul gluteal sau abdominal subcutanat. Nivelul plasmatic al estrogenilor crește rapid și simptomele dispar în 3—10 zile. Atenția la influența estrogenilor pe țesutul mamar. Se impune, în acest caz, luarea în considerație a factorilor de risc ce duc la neoplasmul mamar [23 ; 13 ; 7 ; 14 ; 18].

Conservarea ovarelor după histerectomie a arătat că funcțiunea lor se menține normală mulți ani , pe de altă parte inexplicabil unele femei dezvoltă simptomele menopauzei după histerectomia cu conservarea ovarelor, sugerîndu-se că histerectomia poate fi cauza unor tulburări în funcția ovarelor, fapt ce trebuie luat în considerație. Incidența mare a cancerului ovarian face ca în postmenopauză histerectomiile să fie obligatoriu însoțite de ovariectomia bilaterală [4 ; 5 ; 6 ; 12].

Iradierea ovarelor poate duce la menopauza artificială.

Implantele estrogenice au rol important în profilaxia osteoporozei (Implant oestradoil BPC de 25 mg, 50 mg, 100 mg. Implantul de 25 mg are acțiune estrogenică 36 săptămîni, cel de 100 mg are acțiune 44—52 săptămîni).



Scanned with OKEN Scanner

## BIBLIOGRAFIE


1. Aitken, J. M.; Hart, D. M.; Anderson, J. B.; Lindsay, R.; Smith, D, A.; Speirs, C. F. (1973): Osteoporosis after oophorectomy for nonmalignant disease in premenopausal women, Brit. Med. J., 2, 325.
2. Barlow, J. J.; Emerson, K.; Saxena, B. (1969): Estradiol production after oophorectomy for carcinoma breast. New Eng. J. Med., 280, 633.
3. Brown, M. L.; Lucente, E. R.; Alesbury, J. M.; Perloff, W. H. (1952): Treatment of the surgical menopause with estradiol pellets at the time of operation. Amer. J. Obstet. Gynecol., 61, 200.
4. Beavis, E. L. G.; Brown, J. B.; Smtih, M. A. (1969): Ovarian function atfer hysterectomy with conservation of ovaries in premenopausal women. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth. 76, 969.
5. Beling, C. G.; Marcus, S. L.; Markham, S. M. (1970): Functional activity of the corpus luteum after hysterectomy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 30, 30.
6. Beaumont, P. J. V.; Carr, P. J.; Rihcards, D. H.; Turnbull, S. (1972); Luteininzing hormone and progesterone levels after hysterectomy. Brit. Med. J., 4, 363.
7. Delaplaine, R. W.; Bottomy, J. R.; Blatt, M.; Wiesbader, H.; Kupperman H. S. (1952): Effective control of the surgical menopause by estradiol pellet implantation at the time of surgery. Surg. Gynecol. Obstet., 94, 323.
8. Hunter, D. J. S.; Akande, E. O.; Carr, P.; Stallworthy, J. (1973): The clinical and endocrinological effect of oestradiol implants at the time of hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 80, 827.
9. Hunter, D. J. S.; Nonnar, J. (1974): Oestradiol-17. Beta implant in the management of the surgical menopause. Presented at the 20 th British Congress of Obstetrics and Ginaecology, July 3—5, London.
10. Novak, E. R. (1954): The menopause. J. Amer. Med. Assoc., 156, 575.
11. Oliver, M. F.; Boyd, G. S. (1959): Effect of bilateral oophorectomyon coronary artery disease and serum lipid levels. Lancet, 11, 690.
12. Richards, D. H. (1974): A post-hysterectomy syndrome. Lancet, 11, 983.
13. Salmon, V. J.; Geist, S. H.; Walter, R. I. (1941): Treatment of the menopause; evaluation of estrogen implantation. J. Amer. Med. Assoc., 117, 1843.
14. Jarolin, C.; Bernard, L. I.; Strauss, H. A. (1966): Eserogenic substitution therapy with estradiol implantation. Amer. J. Obstet. Gynecol., 94, 170.
15. Schleyer-Saunders, E. (1973): Hormone implants in the treatment of the surgical menopause. S.A.J. Obstet. Gynecol., VII.32.
16. Terz, J. J.; Barber, H. R. X.; Brunschwing, A. (1967): Incidence of carcinoma in the retained ovary. Amer. J. Surg., 113, 511.
17. Turnbull, A. C. (1955): Radium menopause or hysterectomy. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 62, 176.
18. Whitelaw, R. G. (1958): Ovarian activity following hysterectomy. J. Obstet. Gynecol., Brit. Emp., 65, 917.
19. Wuest, J. M.; Dry, J. J.; Edwards, J. E. (1953): The degree of coronary atherosclerosis in bilaterally oophorectomised women. Circulation 7, 801.
20. Grogan, R. H. (1958): Residual ovaries. Obstet. Gynecol., 12, 329.


Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 12

# AFECȚIUNI ORGANICE CU INCIDENȚĂ CRESCUTĂ ȘI PARTICULARITĂȚI ÎN CLIMACTERIU

În timpul climacteriului apar unele afecțiuni organice a căror conexiune cu deficitul estrogenic este acceptată de unii autori, dar negată de alții. Dintre aceste afecțiuni, mai frecvente sînt : bolile coronariene, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, ateroscleroza, tulburările reumatismale etc.

## 12.1. BOLILE CARDIO-VASCULARE

### 12.1.1. CARDIOMIOPATIA

Frecvent, în menopauză apare : dispneea de efort, palpitații, dureri precordiale, tahicardie, sufluri sistolice iar radiologic se constată o mărire a umbrei cardiace, EKG fără modificări specifice. Această stare a fost identificată și descrisă de Hațieganu sub termenul de miocardoză.

Astăzi, în locul numeroaselor etichete de : boală primară, de miocard, miocardiopatie, hipertrofie cardiacă idiopatică, miocardită cronică, endomiocardofibroză, miocardoză se folosește termenul de CARDIOMIOPATIE. Ea nu este specifică menopauzei, dar apare mai frecvent în această perioadă și sigur în apariția ei sînt implicate ca favorizante și modificările metabolo-endocrine ale climacteriului.

Termenul de cardiomiopatie cuprinde un număr heterogen de boli cardiace ale căror manifestări clinice sînt expresia localizării procesului patologic la nivelul miocardului. Astăzi, acest termen grupează atît infecțiile miocardului (miocardite) cît și interesările miocardului din bolile de sistem și afecțiunile neuromusculare precum și cardiomiopatiile idiopatice (de cauză necunoscută) ce reprezintă 1,2—2,5% din totalul cardiopatiilor internate în spital [2 ; 3].

Etiologia poate fi infecțioasă, imunologică, toxică, metabolică, endocrină, nutrițională. La menopauză factorii sînt cu predominență endocrino-metabolici.

ANATOMIA-PATOLOGICĂ — De obicei, miocardul prezintă un grad diferit de aspecte de degenerescență. Cordul este hipertrofiat, dilatat.

SIMPTOMATOLOGICA CLINICĂ — Este nespecifică, apare dispneea de efort, palpitații, dureri precordiale, fatigabilitate fizică, astenie, cardiomegalia este constantă (evidențiată clinic și radiologic). Tulburările de ritm sînt frecvente. Poate apare insuficiență cardiacă progresivă destul de refractară la tratament. Evoluează inițial ca o insuficiență a ventricolului stîng, progresiv se instalează o insuficiență cardiacă globală. Embolia pulmonară constituie principala cauză de deces.



Scanned with OKEN Scanner

EXAMENUL OBIECTIV CLINIC ŞI PARACLINIC — Pune în evidenţă mărirea cordului şi semnele insuficienţei cardiace. Zgomotul I poate fi asurzit. Galopul presistolic sau protodiastolic este frecvent. Suflu sistolic mitral frecvent. EKG nu arată, de obicei, modificări importante, dar poate apare un P amplu şi crestat în D.II şi D.III şi în AVF. Frecvent, apar aspecte de hipertensiune ventriculară, bloc de ramură, aspecte false de infarct antero-septal, modificări de repolarizare (unda T negativă). Probele hemodinamice aduc elemente decisive în precizarea tipului fiziopatologic şi aprecierea statusului funcţional al cardiomiopatiei. Pulsul carotidian poate avea un aspect bifid cu două vîrfuri sistolice. Apexcardiograma evidenţiază o undă „a" amplă cu două unde sistolice dintre care prima este mai înaltă.

Angiocardiograma evidenţiază în cardiomiopatiile obstructive un ventricul stîng micşorat asimetric şi neregulat, hipertrofia septului şi a muşchilor pilieri şi stenoza parţială a camerei de evacuare. În formele neobstructive atît cavităţile atriale cît şi cele ventriculare sînt mult mărite şi hipokinetice.

DIAGNOSTIC POZITIV — Se pune pe examenul clinic şi paraclinic.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL — Se face cu cardiopatiile cronice, ischemice, cardiopatia hipertensivă, valvulopatiile, pericarditele, bolile congenitale ale inimii. Toate acestea au semne clinice şi paraclinice specifice. Stabilirea tipului funcţional este necesară pentru considerente terapeutice. Cardiomiopatia obstructivă este sugerată de prezenţa sincopelor şi anginei pectorale a pulsului amplu şi a suflului sistolic localizat pe marginea stîngă a sternului şi vîrf, aspectul bifid al pulsului carotidian, aspectul EKG de hipertrofie ventriculară stîng şi septală.

Apexcardiograma arată o mărire a amplitudinii undei „a". Confirmarea o aduce cateterismul cardiac şi angiografia.

Formele restrictive sînt sugerate de tabloul clinic de hipodiastolie. Cateterismul inimii drepte poate pune în evidenţă aspectul caracteristic de „dip-platou".

EVOLUŢIA — spre vindecare, sau apare o complicaţie (tulburări de ritm, embolie pulmonară, insuficienţă cardiacă, infecţie pulmonară, şoc cardiogen, etc.).

TRATAMENTUL — Combaterea cauzelor, combaterea manifestărilor fiziopatologice ale bolii. În etiologia infecţioasă se administrează penicilină+prednison+acid acetilsalicilic, vit. B.1,+vit. PP.

În etiologia endocrino-metabolică de menopauză se administrează androgeni sau progesteron. Nu există date certe asupra acţiunii preventive a tratamentului estrogenic. Există dovezi că estrogenii din contraceptive cresc riscul infarctului miocardic. Dacă apare insuficienţa cardiacă este necesar, repausul la pat, regim desodat, oxigen, diuretice, tonicardiace (lanatozid C 0,2—0,5 mg/24 ore).

Tulburările de ritm necesită chinidină, xilină, Beta blocante adrenergice. Emboliile pe lîngă tratamentul de combaterea insuficienţei cardio-respiratorii, necesită administrarea de heparină 30 000 u/24 ore. Medicul cardiolog este consultat de urgenţă şi împreună cu el se decide conduita [2 ; 3].



Scanned with OKEN Scanner

## 12.1.2. HIPERTENSIUNEA ARTERIALA

Hipertensiunea de climacteriu se caracterizează clinic că este solitară, are maxima extrem de labilă, nu este evolutivă și crește la emoții. Fundul de ochi, probele funcționale renale, electrocardiograma sînt în limite normale. Este reversibilă și cedează la tratamentul cu sedative. Tulburările endocrino-metabolice de menopauză afectează atît glanda tiroidă și corticosuprarenală cu implicații pe valorile tensiunii arteriale. HTA de menopauză se poate suprapune pe o HTA preexistentă. Guy Larache și Hirsch atribuie o certă valoare obezității și tulburărilor psihice în realizarea HTA în climacteriu. Diverși autori dau cifre (Perrin 13—20% din femeile ce intră în climacterium fac HTA, Maranon consideră că 50% din aceste femei fac HTA). HTA de climacteriu este o hipertensiune sistolică, moderată ondulatorie (cifrele diferă de la o zi la alta, cresc la emoții și la data presupusă a ciclului menstrual), este o HTA izolată mai puțin pe plan obiectiv. În menopauza artificială frecvent HTA este de 25,27%. 19% din hipertensiunile arteriale ale femeilor ar avea o dependență funcțională și cronologică cu menopauza. Prăbușirea estrogenilor nu constituie prin ea însăși o cauză exclusivă a HTA.

Experimental, foliculina este vasodilatatoare. În schimb, administrarea estrogenilor sintetici din anticoncepționale, crește HTA, fapt explicat prin creșterea volumului debitului sanguin, creșterea reninei, insuficiența inactivare a angiotensiei, scăderea estrogenilor duce și la scăderea acțiunilor lor de tampon pe sistemul neuro-endocrin cu o reactivitate crescută a sistemului nervos avînd consecință o adaptare deficitară a individului la mediu. Atenție la hipertensiunea secundară frecventă la această vîrstă.

Prognosticul HTA de menopauză este favorabil. Rar se complică cu hemiplegii tranzitorii, HTA malignă. Femeile cu HTA în menopauză au asociat frecvent fibromul uterin. Deși nu pare specifică menopauzei HTA la această vîrstă trebuie luată în considerație. Valorile normale ale TA la vîrstnici sînt pînă la 160 mmHg pentru TA sistolică și 90 mmHg pentru Ta diastolică. Presiunea arterială diastolică medie crește pînă la vîrsta de 60 de ani, după care valorile se mențin constante sau scad ușor.

Definirea HTA este dificilă în prezent deoarece nu se cunosc încă perfect patogenia și fiziopatologia bolii. Definirea este cu atît mai dificilă la femeile mai în vîrstă (climacteriu), deoarece însăși definirea TA normale la aceste vîrste este dificilă. Sînt autori ce se opresc la cifrele monometrice, alții spun că TA normală constituie nivelul presional la care un individ este perfect adaptat hemodinamic, metabolic. Denumirea oficială, cea mai larg acceptată în prezent, este cea recomandată de un grup de experți OMS în 1963 conform căreia prin normotensiune arterială, se înțeleg valorile tensionale de sub 140/90 mmHg și 160/95 mmHg.

Valorile între 140/90—160/95 mmHg definesc hipertensiunea arterială la limită (bordeline hypertension). HTA nu este specifică menopauzei dar apare frecvent în această perioadă deoarece factorii de risc sînt mai frecvenți (stressul psihic, diabetul, obezitatea, vîrsta, modificările metabolice, endocrine). Mulți autori nu consideră menopauza ca factor de risc în HTA, deși clinica, dozărilor paraclinice hormonale și experiențele



Scanned with OKEN Scanner

pe animale sugerează că integritatea funcțională a gonadelor feminine ar putea aveaun rol protector față de apariția HTA. Harlon constată că TA sistolică cu vîrsta este condiționată de nivelul său inițial. Abordarea unui bolnav hipertensiv în menopauză începe cu o anamneză atentă care trebuie să aducă informații privind existența în antecedente a unei boli renale a unei hipertensiuni pe timpul gravidității, a obiceiurilor alimentare, gradul de solicitare al bolnavei, data intrării în menopauză, antecedentele hipertensive heredo-colaterale, condițiile de viață și muncă. Se evaluează simptomele subiective ale bolnavei iar examenul obiectiv va evidenția cifrele tensionale, starea arterelor (fundul de ochi), starea cordului, starea celorlalte organe. Se vor face investigații orientative pentru a evidenția hipertensiunea arterială secundară (renală, boală cardiacă, endocrină, poliglobulie, tumoră cerebrală, psihopatie etc.).

— HTA secundară unor boli renale poate fi dată de (pielonfrită, hidronefroză, glomerulonefrită, tumori renale, traumatisme renale, hipoplazia renală, nefrita de iradiere etc.).

— HTA secundară datorită unor boli cardio-vasculare (coartația de aortă, blocul atrioventricular total, fistule arteriovenoase).

— HTA secundară bolilor endocrine (tireotoxicoza, feocromocitomul sindromul adreno-genital, boala Cushing, sindromul hiperaldosteronic Conn).

Atît din punct de vedere clinic și etiopatogenic este necesară deosebirea între două grupuri mari de hipertensiune arterială, după cum creșterea TA interesează numai presiunea sistolică cît și mai ales presiunea diastolică. Hipertensiunea arterială sistolică predomină în menopauză și se datorește cauzelor ce cresc debitul cardiac și sau scad elasticitatea vaselor mari.

Hipertensiunea sistolică are o semnificație clinică redusă deoarece nu produce modificări importante la nivelul aparatului circulator sau în alte organe.

Hipertensiunea diastolică are ca factor patogenic comun creșterea rezistenței vasculare periferice totale. Acest grup se subîmparte în

— Hipertensiunea esențială (fără cauze cunoscute) și

— Hipertensiunea secundară cauzată de boli ce pot fi depistate prin examenul clinic și paraclinic (boli renale, endocrine, sistem nervos, boli cardio-vasculare, medicație cu efect hipertensiv). Debutul clinic al hipertensiunii la femei coincide adesea cu menopauza.

Hipertensiunea arterială sistolică izolată este raportul în jurul vîrstei de 55 de ani în procent de 6—10% și procentul crește după 65 de ani, atît modificările psihice adaptative în menopauză cît și modificările endocrino-metabolice fac ca frecvența ei să crească. Se. știe că, controlul hipertensiunii arteriale se face printr-un sistem complex de reglare din care face parte sistemul nervos central, sistemul nervos vegetativ, glandele endocrine, factorii umorali elaborați de rinichi sau alte structuri. Cum acestea toate cunosc modificări în menopauză (evidențiate sau nu prin testele noastre clinice și paraclinice) sigur sînt implicate în apariția HTA.

ANATOMIA PATOLOGICĂ — Hipertensiunea arterială cronică de orice etiologie, în cursul evoluției produce modificări structurale atero-

sclerotice și funcționale la nivelul cordului, arterelor și arteriolelor, rinichiului, sistemului nervos în toate structurile organismului.

SIMPTOMATOLOGIA — Poate exista o perioadă de latență clinică și boala se descoperă întîmplător la un control, sau apar semne ca : cefaleea, amețeli, tulburări de vedere, palpitații, dispnee, fie boala se face cunoscută printr-o complicație (renală, cardiacă, nervoasă).

EXAMENUL OBIECTIV — Clinic și examenul radiologic, EKG, fundul de ochi, evidențiază cifrele tensionale, creșterea dimensiunilor inimii, dilatarea aortei, îngustarea arterelor retiniene (la examenul fundului de ochi : modificările de gr. I, arată îngustarea arterelor și arteriolelor retiniene ; în modificările de gr. II arterele își pierd transparența, au calibru neregulat, venele sînt dilatate și sinuoase, la încrucișarea lor cu arterele, nu se mai văd ; în modificările de gr. III, se constată exudat, hemoragii retiniene pe lîngă modificările arătate la gr. II. Explorarea funcțiilor renale, poate arăta modificări de filtrare și absorbție renală, EEG și testele neurologice, fundul de ochi, dau relații despre atingerea cerebrală.

EVOLUȚIA — De obicei, HTA de menopauză este stăpînită ușor prin medicația sedativă, anxiolitică, prin regimul igieno-dietetic și de viață. În evoluția HTA în general se descriu trei stadii :

*Stadiul I.* Se constată presiunea sanguină crescută, fără semne de alterare organică a aparatului cardio-vascular ;

*Stadiul II.* Presiunea sanguină este crescută, există o hipertrofie cardiacă fără alte semne de leziune organică.

*Stadiul III.* Se constată o presiune cardiacă crescută cu leziuni organice la nivelul inimii, rinichiului, sistemului nervos, vaselor, etc. După ritmul în care se desfășoară boala în general se descrie o hipertensiune benignă cu evoluție îndelungată și o hipertensiune malignă cu evoluție rapidă spre complicații majore.

DIAGNOSTICUL POZITIV — Se pune pe examenul clinic și paraclinic. Se evidențiază HTA. Se precizează stadiul evolutiv al bolii, complicațiile.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL — Se face, mai ales, între hipertensiunea esențială și hipertensiunea secundară, de obicei de origine renală sau endocrină. Trebuie amintit că în feocromocitom manifestarea este de obicei cu crize hipertensive și apare de obicei la tineri. Hiperaldosteronismul primar Conn este caracterizat prin HTA permanentă diastolică și astenie marcată, parestezii, paralizii trecătoare, poliurie, polidipsie, hipernatremie, hiperpotasemie, alcaloză. HTA mai poate fi prezentă în acromegalie, în boala Cushing, Basedow etc.

Asupra originii renale atrag atenția edemele, hematuria, proteinuria. HTA este prezentă în glomerulo-nefrita acută și cronică, pielonefrita cronică, rinichiul polichistic, insuficiența renală.

De asemenea, HTA apare în periartrita nodoasă, coarctația de aortă, arterioscleroză, tumori cerebrale etc.

TRATAMENTUL — Ține cont de forma clinică, de severitatea bolii, de vîrsta bolnavei, de bolile asociate. De obicei, HTA de menopauză sis-



Scanned with OKEN Scanner

tolică cedează la un tratament igieno-dietetic care constă : din activitate și alimentație rațională, se recomandă plimbări în aer liber, evitarea stresului, reducerea consumului de sare, fumatul va fi interzis sau redus la minimum posibil. Se vor da anxiolitice, sedative (hidroxizin 0,025 g de două ori per os), diazepam 0,010 g 1—2 tb./zi/per os etc.

Dacă HTA nu cedează și se constată creșterea TA diastolice, se va trece la medicația antihipertensivă, diuretică. Tratamentul hormonal estrogenic nu va fi specific pe HTA, el se va administra în eventualitatea combaterii altor modificări patologice date de lipsa estrogenilor.

Toți cei care au TA diastolică 105 mm Hg au nevoie de tratament medicamentos antihipertensiv de la început. Cei cu TA diastolică 95—104 mm Hg beneficiază, de obicei, de regim igieno-dietetic descris și de anxiolitice, rar de medicație antihipertensivă.

Tratamentul trebuie individualizat. Din cauza insuficientei cunoașteri a etiopatogeniei bolii el nu este încă codificat. Tratamentul HTA secundar beneficiază de tratamentul afecțiunii cauzatoare (chirurgia rezolvă uneori feocromocitomul, coarctația aortei), bolile endocrine, neurovasculare, cardiovasculare, renale vor fi tratate specific.

Dacă se trece la tratamentul medicamentos antihipertensiv, trebuie avut în vedere că medicina dispune în prezent de o bogată și variată gamă, de medicamente antihipertensive, cunoașterea acestora este necesară pentru a discerne asocierea lor în HTA. Hipertensiunea arterială se dispensarizează și se are în vedere că tratamentul poate să dureze toată viața.

Tratamentul de prima etapă începe pe lîngă regimul igieno-dietetic cu medicație sedativă, cu diuretice (hidrocloratiazidă 50 mg/zi).

Dacă TAD mărită, așa cum am arătat mai sus, nu a cedat la medicația diuretică, sau este foarte mare, este necesară administrarea de medicamente antihipertensive specifice și vasodilatatoare.

Alegerea drogului este determinată de : severitatea bolii, efectele medicamentului, reacțiile adverse. De obicei, alegerea se face între clonidină, alfa metildopa, rezerpină, beta blocante.

Creșterea dozelor se face la 3—7 zile în funcție de rezultatele obținute. Se pot administra :

Papaverina (vasodilatator) 3×40 mg/zi i.m. ;

Rezerpină 0,25 mg/zi pînă la 0,75 mg/zi per os ;

Propranololul 2×20 mg/zi — 4×40 mg/zi per os ;

Clonidina 2×0,100 mg/zi — 3×0,100 mg/zi ;

Alfa metildopa 2×250 mg/zi — 4×500 mg/zi ;

Guanetidina 1×10 mg/zi — 2×20 mg/zi per os.

Dacă după 4—6 săptămîni de tratament cifrele TA nu revin la normal, se adaugă progresiv dihidralazină 2×25 mg/zi — 4×25 mg/zi. Hidralazină 2×25 mg/zi — 4×25 mg/zi.

Modul cum se asociază aceste medicamente este diferit, dar majoritatea se bazează pe asocierea diureticului+simpaticoliticului+vasodilatatorului. La femeile mai în vîrstă în postemenopauză cifrele trebuie scăzute blînd [1 ; 2 ; 3 ; 10].



Scanned with OKEN Scanner

## 12.1.3. BOALA CORONARIANĂ.

Rolul deficitului estrogenic în riscul crescut al morbidității cardiovasculare pare a fi susținut de următoarele date :

— Femeile tinere 25—45 de ani prezintă o incidență mult mai scăzută a bolilor coronariene, față de bărbați cu aceeași vîrstă 5/1 și față de femeile aflate la menopauză (Framingthon study — arată că probabilitatea de a face un eveniment cardiac este de 10,1% la femei și de 27,5% la bărbați pînă la 60 de ani). Dacă acest risc este de 5/1 pentru bărbați în America, în Japonia incidența femei/bărbați la această vîrstă este de 1/1, ceea ce demonstrează că nu numai nivelul estrogenic intervine în protecția femeilor tinere împotriva bolilor coronariene ci și alți factori.

— Sînt studii care arată că femeile ovariectomizate prezintă o frecvență crescută a bolii coronariene față de cele cu ovare anatomic normale.

Albeaux-Fernet pe un studiu de 139 cazuri de infarct arată rolul favorizant al carenței de estrogeni în apariția bolii la femeile tinere ovariectomizate și histerectomizate. Warcester (Massachusetts), găsește că femeile ovariectomizate înainte de menopauză au de patru ori mai frecvent modificări cardio-vasculare față de cele neovariectomizate.

— În postmenopauză, proporția bolii coronariene crește la femei, astfel încît după vîrsta de 60 de ani este egală cu acea evaluată la bărbat.

— Printre factorii de risc ai bolii coronariene postmenapauzale, se admit modificările metabolismului glucidic, lipidic și HTA în relație directă cu deficitul estrogenic. Heiskell arată că beta-lipoproteinele și colesterolul cresc după menopauză și scad la ovulație (studiu pe 242 femei).

Dar, s-a observat că estrogenii sub formă de pilule contraceptive orale cresc riscul infarctului miocardic. De asemenea bărbații tratați cu estrogeni în doză mare fac mai frecvent boli coronariene. Toate acestea fac ca tratamentul cu estrogeni pentru prevenirea bolii coronariene să nu fie folosit ca atare.

— Cardiopatia ischemică — concept fiziopatologic include din punct de vedere clinic două mari grupe de sindroame și simptome ; care în funcție de prezența sau absența durerii sînt denumite cardiopatii ischemice dureroase sau nedureroase.

— Cardiopatia ischemică dureroasă cuprinde sindromul anginei de piept, infarctul miocardic și simptomatologia premonitorie a infarctului.

— Cardiopatia ischemică nedureroasă, include peste 90% din cazurile de moarte subită, numeroase cazuri de edem pulmonar acut, de insuficiență cardiacă cronică, tulburări de ritm cardiac.

### 12.1.3.1. ANGINA DE PIEPT

Angina de piept este un sindrom în care durerea este simptomul dominant. Survine la efort sau la emoții, uneori și în repaus, este retrosternală, cedează la repaus sau la administrarea de nitriți.

Durerea iradiază frecvent bibrahial, în ambii umeri sau numai în umărul stîng și de-a lungul marginii cubitale a membrului superior stîng.

Durerea poate iradia în ambii omoplați, în articulația cotului, pumnului, în coloana verticală, cervicală, în epigastru, în conductul auditiv, molari, în maxilarul inferior etc.



Scanned with OKEN Scanner

Durerea are un caracter constrictiv. Bolnavul are senzația că inima sa este strînsă de o gheară, altă dată are senzația de arsură, de înțepătură.

Intensitatea durerii este variabilă de la o simplă jenă la o durere violentă. Durerea se însoțește de anxietate, de o stare de neliniște, de rău, de moarte iminentă uneori. Accesul dureros are o durată scurtă de cîteva minute 10—15'.

Sfîrșitul crizei se însoțește de grețuri, vărsături, de nevoia imperioasă de a urina. Criza poate reapare. Examenul fizic este de multe ori normal ca și explorările EKG, radiologice, biochimice. Alteori se constată o hipertensiune arterială, sau o cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.

Se pot întîlni și următoarele situații :

— Creșterea moderată a frecvenței pulsului ;

— Suflu holosistolic ;

— Prezența unui galop atrial ;

— Apariția unor tulburări de ritm ;

— Zgomotul I devine mult mai accentuat.

Dar, se constată și alte modificări (suflu telesistolic, galop ventricular etc.).

## ETIOPATOGENIA

Cercetările anatomo-clinice au demonstrat că, în imensa majoritate a cazurilor de angină pectorală (peste 80%), substratul este ateroscleroza arterelor coronare frecvente în postmenopauză. Rar, există malformații coronariene, lues, diverse infecții, periartrita nodoasă, lupus eritematos, anomalii privind disocierea oxihemoglobinei sau tulburări enzimatice ce pot fi implicate în apariția anginei de piept. Durerea este consecința anoxiei, a ischemiei unei porțiuni de miocard, cu tulburări metabolice, electrolitice locale, se mai adaugă și spasmul coronarian precum și prezența de catecolamine care prin modificările hemodinamice pe care le determină joacă rol în producerea durerii cardiace.

Angina apare la efort, la emoții, la expunerea la frig. Digestia laborioasă, hipoglicemia, anemia o poate declanșa. Poate apare și spontan în repaus. Angina poate apare cu orar fix, cu stări sincopale, cu crize intricate, poate fi însoțită de dispnee.

DIAGNOSTICUL. Se bazează pe evidențierea durerii toracice cu caracterul descris (anamneza trebuie să fie minuțioasă). EKG poate fi normală în 30—80% cazuri, dar poate arăta în timpul accesului angios, semne de ischemie subepicardică (T inversat, simetric, ascuțită interesînd în special derivațiile D.1, AVL și precordialele stîngi). Semnele de leziune subendocardiacă se exteriorizează prin coborîrea punctului J, subdenivelarea segmentului ST și a undei T mai turtită sau negativă. Semnele de leziune subepicardiacă se evidențiază prin supradenivelarea intervalului R—ST. Semnele de ischemie subendocardiacă se evidențiază prin T ascuțit, simetric în precordiale mai ales. Pe EKG mai pot apare semne de bloc complet sau incomplet, tulburări de ritm. Testele de efort și coronarografia selectivă sînt de strictă specialitate. Se efectuează în servicii bine utilizate unde există o perfectă securitate a bolnavului.



Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL. Se face cu :
— Durerea peretelui toracic ;
— Dureri nevralgice intercostale ;
— Vertebropatie cervico-dorsală ;
— Bursită subacromială ;
— Periartrită scapulo-humerală stîngă ;
— Hernie diafragmatică ;
— Sindromul ce caracterizează cardiospasmul ;
— Suferința unui viscer abdominal ;
— Afecțiuni cardiace (pericardite) și pleurale, valvulopatii.

TRATAMENTUL. Trebuie individualizat în funcție de etiologie și de mecanismele etiopatogenice prezente în menopauză.

Tratamentul de bază este de fapt tratamentul aterosclerozei.

Tratamentul anticoagulant suscită discuții deși mulți îl consideră activ. Mai înainte de prescrierea lui trebuie să știm :

— Să nu existe contraindicații (ulcer, insuficiență hepatică și renală tuberculoză activă sau HTA) ;
— Bolnavul să cunoască riscul terapeutic ;
— Să poată fi corect urmărit de laborator ;
— Indicațiile să fie clare.

Odată început tratamentul, trebuie urmat uneori toată viața. Sînt cunoscute riscurile întreruperii lui (fenomenul rebound) și de aceea mulți autori nu-l recomandă sau se va face numai în cazuri foarte bine justificate.

Unii autori recomandă un tratament lung cu persantin (Dipyridamol 75 mg×2/24 ore) sau (25 mg×4/24 ore) cu efect de inhibiție a trombocitelor, o acțiune asemănătoare are acidul acetil salicilic 1 g/24 ore.

Tratamentul accesului angios va ține seama de mecanismul dominant angajat în producerea crizei : nevoia crescută sau aport scăzut de oxigen.

Nitroglicerina : Se pot lua 2—3 comprimate în 5—10 minute sublingual. Determină vasodilatație sau diminuă necesitățile în $O_2$ ale inimii prin reducerea travaliului cardiac în urma scăderii TA sistemice. Alți autori consideră că drogul are acțiune antiadrenergică sau de inhibiție a ATP-azei. Dă efecte secundare ca cefaleea, hipotensiune. Nu se dă în glaucom. Derivații de nitroglicerină cu acțiune întîrziată sînt : Pentalong, comprimate de 20 mg. Se administrează 2 comprimate/24 ore. Este contraindicată în glaucom. Medicația coronarodilatatoare :

Papaverina : 0,04 g II.f./zi i.m.

Teofilina : 0,10 g tb. 3/zi.

Miofilin : o fiolă (2,4% aminofilină) — 1—2 f./zi i.v. sau comprimate 0,10 g 3 comprimate/zi.

Agozolul ar avea efect de depletiție a miocardului de noradrenalină cu efect coronarodilatator 2 dr/zi (1 dr = 0,015 g).

Medicația betablocantă are efect ca înlăturare a acțiunii nedorite a eliberării de catecolamine asupra miocardului. Propranololul 40—240 mg/zi (atenție la efectele secundare și contraindicații).

Se mai folosește, cu discernămînt, tratamentul chirurgical.

Tratamentul hormonal estrogenic nu a intrat în practica curentă [1 ; 2 ; 3 ; 10].



Scanned with OKEN Scanner

### 12.1.3.2. INFARCTUL DE MIOCARD

În peste 88% din cazuri, suferința coronarelor din infarct este aterosclerotică, cu diminuarea pînă la suprimarea completă a aportului de sînge într-un teritoriu dat, avînd drept urmare necroza mușchiului cardiac într-o primă fază cu apariția apoi a unei scleroze cicatriciale. Clinic, se caracterizează prin apariția unei dureri puternice toracice cu caracter anginos de durată și intensitate neobișnuită, însoțită de o scădere tensională ce poate merge pînă la șoc, colaps, de creșterea temperaturii și de apariția modificărilor EKG și bioumorale caracteristice.

ETIOPATOGENIA. Postmenopauzal, în cea mai mare parte, este consecința aterosclerozei stenozante și obliterante a arterelor coronare. În 90,9% din cazuri se evidențiază tromboza coronariană. Rar se descrie embolia calcară sau obliterarea prin fragmente de vegetație ca în endocardita ulcerovegetantă sau angiospasmul coronarian, sau infarctul din feocromnocitom, anevrismul disecant de aortă, electrocutare, intoxicații cu CO, traumatisme toracice, medicația hipotensoare majoră. Hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, obezitatea, stressul prezente la menopauză constituie factorii majori de risc pentru infarctul miocardic.

SIMPTOMATOLOGIA. Debutul, de obicei, este brusc, noaptea, în somn sau la efort după o emoție. Durerea are caracter anginos, însă de o durată și intensitate particulară, neobișnuită. Sediul și iradierile durerii seamănă cu cele ale anginei. Atacul dureros trecut lasă o jenă ce se accentuează în zilele următoare. Durerea poate reapărea (extinderea infarctului).

Semnele de acompaniament ale durerii apar uneori și sînt : greturile, vărsăturile, sughițul, meteorismul abdominal, astenia, o stare confuzională sau o stare de agitație.

La *examenul clinic* — atrage atenția aspectul bolnavului care e neliniștit sau este șocat. De obicei pulsul este tahicardic și TA moderat scăzută, crește temperatura. Se remarcă asurzirea zgomotelor cardiace sau apare un suflu sitolic apical, uneori frecătura pericardică, galopul atrial sau ventricular.

*Sindromul bioumoral.* Leucocitoza este frecventă, crește VSH, crește coagulabilitatea sanguină în premenopauză. Hiperglicemia a fost semnalată destul de des. Modificările enzimatice sînt importante, crește transaminaza glutamicooxalacetică, crește creatinfosfokinaza și alte enzime.

*Modificări EKG* În peste 85% din cazuri traseul EKG confirmă infarctul și sediul lui, evoluția. Imediat după durere imaginea e a unei unde T ample pozitive, simetrice, adesea înglobînd segmentul ST (stadiul I ischemie). Urmează (stadiul II — ischemie — leziune — necroză) supradenivelarea ST ce înglobează și unda T. Ulterior decalajul ST începe să diminue, unda T devine evidentă și negativă simetrică ascuțită iar unda Q de necroză e din ce în ce mai evidentă.

Dacă electrodul este situat într-o zonă opusă infarctului apare o imagine „în oglindă". Stadiul III corespunde sfîrșitului celei de a doua săptămîni de la începutul infarctului și constă în accentuarea undei Q de necroză, revenirea la linia izoelectrică a segmentului ST și persistența undei T inversată simetrică ascuțită.



Scanned with OKEN Scanner

În final, în stadiul IV, faza de sechelă în care se remarcă doar persistența unde Q de necroză și a undei T ischemice. Aspectul EKG dă și localizarea topografică.

COMPLICAȚIILE IMEDIATE ȘI TARDIVE SÎNT :

— Insuficiența cardio-circulatorie ;
— Tulburările de ritm cardiac ;
— Accidentele tromboembolice ;
— Ruptura inimii ;
— Moartea subită ;
— Anevrism al ventriculului ;
— Recidiva infarctului ;
— Sindromul post infarct (durere, febră, frecătură pericardică și pleurală, semne de revărsat pleuropulmonar) ;
— Sindromul umăr-mînă — apariția unei periartrite scapulo-humerale stîngi constantă în menopauză.

DIAGNOSTICUL POZITIV. Este dat de simptomatologie+examenul clinic+examenul biologic umoral+EKG.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL. Se face cu :

— Angina pectorală ;
— Pericardita ;
— Anevrismul disecant de aortă ;
— Tromboembolia pulmonară ;
— Penumotoraxul spontan.

TRATAMENTUL. Se impune un tratament în faza acută a infarctului și un tratament cronic de durată. În faza acută :

1) Combaterea durerii — morfina 1 cg.s.c. sau lent i.v. (numai dacă TA nu este prea scăzută). Dacă după 1 oră durerea nu a cedat se repetă doza. Dacă nu cedează se poate administra un amestec litic ;

2) Oxigenoterapie ;

3) Tratamentul anticoagulant. Dacă nu sînt contraindicații se administrează Heparină cîte 1 fiolă (5 000 u) i.v. la interval de 4 ore în primele 2 zile după care se trece la derivați dicumarinici în doze adecvate, astfel încît concentrația de protrombină să fie în jur de 20%. Tratamentul de durată presupune o bună selectare a cazurilor și o urmărire clinică și de laborator atentă. (Timp Quik, timp Howel) ;

4) Medicația coronarodilatatoare — papaverină 0,04 g×3/24 ore i.m. Persantin 75 mg×2/zi/peros ; Carbocromenul (Intensainul) 75 mg×2/24 ore ;

5) Medicația sedativă :
Fenobarbital — comprimate de 0,10 g 1—2/24 ore ;
Diazepam 0,010 g 1—2/zi.

6) Scăderea TA sub 100 mmHg impune instalarea unei perfuzii cu norepinefrină (Noratrinal) 4 mg în 500 ml ser glucozat 5%. Se asociază glucocorticoizi (hemisuccinat de hidrocortizon 50—150 mg/24 ore) ;

7) Medicația tonicardică. Numai cînd apar manifestări de insuficiență cardiacă ; Lantosid C (Cedilanid) fiole de 0,04 g 1—3/24 ore. sau Strofantină 1/4 mg—1/2 mg/24 ore.



Scanned with OKEN Scanner

8) Tulburările de ritm și conducere. Combaterea lor necesită medicație adecvată în servicii bine utilate pentru defibrilări. Bolnavul decedează de obicei prin tulburări de ritm în primele ore de aceea el trebuie internat imediat.

9) Mobilizarea bolnavului. De obicei e ținut la pat 4—6 săptămîni. Mobilizarea pasivă se începe încă din primele 48—72 ore. Unii autori sînt partizanii mobilizării precoce. Reluarea activității se face după 2—6 luni în funcție de forma clinică, evoluție etc. [9].

10) Tratamentul post infarct :

— Măsurile generale din angina de piept sînt adecvate și aici ;

— Unii autori recomandă un tratament anticoagulant cronic ce trebuie urmat toată viața ;

— Antrenamentul fizic trebuie supravegheat dirijat ;

— Bolnavul se dispensarizează.

### 12.1.4. ATEROSCLEROZA

Pînă la vîrsta menopauzei femeia este puțin interesată de procesul de ateromatoză a sistemului vascular. Protecția ar fi dată de estrogeni.

Ateromatoza chiar prezentă la femeile sub 50 de ani este mai moderată ca la bărbați. Un raport al arterelor coronare la 536 decedați efectuat de C. Velican arată următoarele date semnificative statistice. Raportul B/F privind plăcile ateromatoase au fost 9/3 la 16—20 ani ; 20/8 la 21—25 ani ; 26/16 26—30 ani ; 33/25 31—25 ani ; 41/25 la 36—40 ani ; 52/26 la 45—50 ani.

Cu toate că se cunoaște rolul hipocolesterolemiant al estrogenilor, este incontestabil că în etiologia bolii intervin și alți factori cu implicații în metabolismul lipidic. În ateroscleroză este afectat stratul intimal al arterelor mari în special aorta, ramurile sale coronariene și cerebrale.

Arterioscleroza este termenul generic al bolilor degenerative ale arterelor, caracterizate prin îngroșarea și indurarea peretelui arterial.

Arterioscleroza reprezintă etapa finală de evoluție a diferitelor forme de arteriopatii cronice degenerative.

Arterioscleroza interesează mai ales stratul mediu al arterelor și afectează mai ales ramurile arteriale mai mici.

Termenul de ateroscleroză, se traduce (athere = teci ; scleroză = îngroșare), a fost introdus în 1904 de Marchand, pentru a desemna îngroșarea pereților arteriali produsă prin acumularea substanțială de țesut conjunctiv, însoțite de leziuni cu aspect de ramolire ale intimei.

În 1910, Windhans remarcă prezența unor cantități crescute de colesterol în plăcile de aterom, iar Anicikov reușește producerea experimentală a aterosclerozei prin administrarea de colesterol. Creșterea colesterolului este prezentă în menopauză, cu implicațiile respective. Dar, se consideră azi că boala are un determinism plurietiologic, rezultînd din interacțiunea unor factori multipli a căror mecanisme de acțiune nu sînt încă perfect elucidate. Se preferă, de aceea, definirea aterosclerozei pe baza leziunii anatomopatologice pe care o determină. Ateroscleroza, definită astfel, este o afecțiune cronică progresivă caracterizată prin modificări complexe



Scanned with OKEN Scanner

ale intimei arterelor, constînd în acumulări focale de lipide, glucoproteine, componente ale plasmei — asociate cu proliferarea țesutului conjunctiv, depuneri de calciu și remanierea pereților arteriali.

Consecințele majore ale aterosclerozei sînt cardiopatia ischemică și insuficiența circulatorie cerebrală, renală etc. Factori de risc majori ce favorizează apariția aterosclerozei sînt :

— Hiperlipidemia ;
— Dieta hipercalorică bogată în grăsimi saturate și colesterol ;
— Hipertensiunea arterială ;
— Sedentarismul ;
— Stressul.

Toți aceștia sînt mai frecvenți în perioada climacterică. Nu s-a putut evidenția o legătură directă între AGL (acizi grași liberi) și apariția precoce a aterosclerozei. Pentru trigliceride și colesterol s-a demonstrat o corelație cu procesul aterogen. Acestea circulă în plasmă legate de proteine. Fiecare tip de proteină — proteină A, proteina B prezintă o capacitate specifică de a se cupla cu fosfolipidele, colesterolul, trigliceridele. Produși rezultați poartă numele de lipoproteine. Cantitatea de proteine și lipide din fiecare tip de lipoproteine le conferă acestora o anumită dimensiune, densitate și capacitate de migrare la electroforeză. Aceste proprietăți fizice au stat la baza separării lipoproteinelor în patru clase :

— Lipoproteine cu densitate mare HDL-high density sau alfa-lipoproteine ;
— Lipoproteine cu densitate scăzută LDL low-density sau beta-lipoproteine ;
— Lipoproteine cu densitate foarte scăzută VLDL-very low density sau pre beta lipoproteine ;
— Chilomicroni.

Chilomicronii conțin multe trigliceride. Pre-beta-lipoproteinele conțin mai puține trigliceride și relativ mai multe proteine, colesterol și fosfolipide.

Beta-lipoproteinele conțin mult colesterol. Alfa lipoproteinele conțin proteine A, colesterol esterificat.

Ponderea pe care o au stările hiperlipidemice în producerea aterosclerozei este acceptată azi statistic. Creșterea atît a beta-LP cît și a pre beta LP se corelează cu riscul crescut de ateroscleroză. Incidența este mare în climacteriu. Asocierea între ateroscleroză și hipercolesterolemie este clar demonstrată și ea este frecventă în climacteriu, de asemenea și creșterea trigliceridelor este implicată în apariția aterosclerozei.

Hipertensiunea arterială, fumatul, diabetul zaharat, obezitatea, lipsa activității psihice, factorii genetici rămîn în continuare factori de risc ai aterosclerozei.

PATOGENIA — Ateroscleroza este un proces complex care rezultă din interacțiunea dinamică dintre :

— Proprietățile structurale și metabolice ale peretelui arterial ;
— Constituenții sanguini ;
— Forțele hemodinamice.

Leziunile aterosclerotice se caracterizează prin acumulare parcelară de lipide în special esteri ai colesterolului, fosfolipide și trigliceride în intimă și porțiunea internă a mediei arterelor mari și mijlocii. Sursa lipi-



Scanned with OKEN Scanner

delor acumulate în peretele arterial ar fi lipoproteinele circulante, dar peretele arterial este capabil să sintetizeze în situ colesterol și alte componente lipidice. Ce determină acumularea de lipide în peretele arterial? Probabil, modificări locale enzimatice, metabolice, de oxigenare, dar și modificări generale de echilibru lipidic, proteic, glucidic, electrolitic.

Efectul iritant al lipidelor acumulate stimulează producerea de colagen, elastină, mucopolizaharide. Se constată în ateroscleroză și o creștere a adezivității trombocitelor, cu aglutinarea plachetelor în zonele traumatizate ale endoteliului.

Trombocitele aglutinate suferă o metamorfoză vîscoasă, se dezintegrează eliberînd serotonină ce crește permeabilitatea pereților vasculari față de lipoproteinele plasmatice și fibrinogen.

Trombocitele pot, de asemenea, traversa endoteliul capilar, îndeosebi în zonele unde există forțe hemodinamice favorabile. Ajunse în stratul subintimal, trombocitele eliberează lipidele pe care le conțin în citoplasmă. Depozitarea fibrinei la nivelul leziunilor aterosclerotice se corelează cu modificări ale echilibrului fluidocoagulant, se constată că este inhibată fibrinoliza (beta-lipoproteinele au efect inhibator pe fibrinoliză), se favorizează tromboza cu ocluzia arterială.

Rolul HTA în ateroscleroză este demonstrat, mai ales, de prezența plăcilor ateromatoase la nivelul membrelor inferioare unde presiunea hidrostatică este mai mare. Traumatismele exercitate de unda pulsatilă provoacă dezepitelizări, alterări ale structurilor cu dezvoltarea ateromatozei și trombușilor vasculari.

Arterele expuse traumatismelor repetate provocate de unda pulsatilă (tahicardia) sînt mai expuse la ateroscleroză. Dar, nici pînă azi nu sînt cunoscute mecanismele intime ale producerii aterosclerozei.

ANATOMIE-PATOLOGICĂ — Peretele arterial are o tunică internă sau intimă formată din celule endoteliale (un singur strat), celulele endoteliale nu prezintă pori sau fenestrații, marginile lor se întepătrund strîns. Lipoproteinele pot traversa celulele endoteliale prin încorporarea unor microparticule în citoplasmă sub forma unor vezicule de micropinocitoză.

Celulele endoteliale se sprijină pe o fină membrană bazală sub care apare endartera cu structură conjunctiv-elastică.

Tunica medie este alcătuită din celule musculare netede și elemente elastice ce se grupează sub forma unor benzi discontinue numite lamele elastice.

Tunica externă sau adventicea are structură conjunctivă cu fibre elastice și de colagen dispuse longitudinal. Alături de acestea se găsesc fibre nervoase și mici vase de sînge. Țesutul arterial este capabil să desfășoare atît metabolismul aerob cît și cel anaerob. Pentru patogenia aterosclerozei are importanță prezența lipoproteinlipazei, activitatea fibrinolitică, precum și capacitatea celulelor de a sintetiza colesterol și fosfolipide, de a prelua diferite grăsimi și lipoproteine și de a elabora substanța fundamentală.

— *Modificările intimei:* în fazele incipiente ale aterosclerozei, microscopul electronic reușește să evidențieze hipertrofia reticulului endoplasmatic și a aparatului Golgi în celulele endoteliale, precum și apariția de vacuole anormale. Ulterior, se constată modificări subendoteliale ca



Scanned with OKEN Scanner

edem, proliferarea elementelor conjunctive tinere și apariția celulelor musculare netede precum și a macrofagelor a căror citoplasmă are un aspect spumos, datorită captării lipidelor. Intima se îngroașe. Stadiul următor constă în apariția de striuri lipidice, care sînt mici acumulări de lipide dispuse superficial în intimă ca niște pete gălbui de 3—5 mm. Striurile lipidice încep să se constituie foarte precoce, cu excepția localizării coronariene striurile lipidice sînt potențial reversibile datorită faptului că lipidele sînt în celulă. Leziunile devin ireversibile din momentul în care lipidele sînt eliminate extracelular. Ca răspuns la acțiunea iritativă a lipidelor apare scleroza și se constituie plăci ateromatoase fibrinolipidice (placa de aterom). Datorită acestor plăci, se instalează o hipoxie în peretele arterei cu ramolirea și ulcerarea plăcii de aterom. Pe leziunea ulcerată se poate dezvolta un tromb.

— *Modificările mediei* — se constată o proliferare numerică a celulelor mediei arteriale și acumularea lipoproteinelor în citoplasma lor. În hipoxia provocată în perete și la efectul iritant al lipoproteinelor, celulele musculare suferă procesul de degenerescență. Media își pierde structura celulară se îngroașe, se îndurează.

— *Modificările adventicei* — rezultă din extinderea modificărilor din media arterială cu întreruperea drenajului limfatic și a circulației prin vasa vasorum, ceea ce agravează tulburările de nutriție. Pot apare, astfel, stenoze, ocluzii, tromboze arteriale cu tulburările ischemice consecutive.

SIMPTOMATOLOGIA — Se disting în evoluția aterosclerozei :

— Stadiul preclinic, umoral, în care lipsește simptomatologia arterială și sînt prezente doar tulburările funcționale metabolice, mai ales ale metabolismului lipidic. Desigur, încă din acest stadiu se constituie leziuni arteriale, însă acestea nu pot fi puse în evidență în clinică cu mijloacele actuale de investigație.

— Stadiul clinic, manifestat corespunde fazelor avansate ale aterosclerozei în care modificările obstructive ischemice determină simptome de organ (cord, creier, organe digestive, aorta, rinichi, membre inferioare, pulmon).

— Examenele de laborator — Datele se referă în special la modificările metabolismului lipidic și ale echilibrului fluido-coagulant. Se constată în climactericul complicat cu ateroscleroză o creștere a colesterolului, trigliceridelor, lipidelor totale, a beta-lipoproteinelor serice. Hiperlipemia se asociază cu o scurtare a timpului de coagulare, totodată se constată o creștere a adezivității trombocitelor și o inhibiție a procesului fibrinolitic.

COMPLICAȚIILE — Între acestea, un rol esențial îl are tromboza coronariană, cerebrală, renală, mezenterică generatoare de manifestări clinice grave. Anevrismele, rupturile vasculare, emboliile, ocluzia parțială sau totală arterială pun în pericol viața bolnavului.

DIAGNOSTICUL POZITIV — Presupune într-o primă etapă recunoașterea sindromului de insuficiență circulatorie la nivel de organ (cardiopatie ischemică, boli cerebrovasculare, arteriopatie periferică). În etapa următoare, se stabilește etiologia aterosclerotică pentru care pledează prezența factorilor de risc (dislipidemie, HTA).



Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL — Se face cu :
— Arteritele cronice luetice, rickettsiene ;
— Arteriopatiile de natură toxică, alergică, din colagenoză ;
— Celelalte forme de arterioscleroză (arterioscleroza, calcifierile focale).

TRATAMENTUL — Profilaxia primară a aterosclerozei este, în primul rînd, o problemă de educație sanitară, care urmărește evitarea abuzurilor alimentare, combaterea folosirii în exces a grăsimilor, sedentarismul, fumatul, stressul.

Prevenirea factorilor de risc — în activitatea practică medicală combaterea aterosclerozei se bazează pe depistarea persoanelor susceptibile față de acest proces degenerativ și de aplicare a măsurilor de reducere a factorilor de risc (fumat, obezitate, stress, sedentarism, hipertensiunea arterială).

*Tratamentul igieno-dietetic* — Se va combate sedentarismul (mersul pe jos 1—2 ore zilnic) — Regimul alimentar are scopul de a scădea valorile plasmatice ale colesterolului și trigliceridelor pînă la acelea care se asociază cu un risc scăzut de ateroscleroză (colesterolemia sub 200 mg% trigliceridemia sub 100 mg%). Lipidele trebuie să reprezinte 20% din totalul caloriilor alimentare iar aportul de colesterol să fie sub 100 mg/zi. În locul grăsimilor saturate se administrează grăsimi polinesaturate care pot ridica aportul caloric al lipidelor din alimentație la 30—55% (se evită grăsimile de origină animală și se crește aportul de uleiuri vegetale 70 g/zi la o dietă de 1 800 calorii pînă 100 g/zi la o dietă de 2 500 calorii). Regimul alimentar trebuie să fie echilibrat. Glucidele vor reprezenta cca 60% la o dietă de 2 500 calorii și vor fi administrate sub formă de polizaharide (amidon), diminuîndu-se aportul de zaharuri rafinate.

Aportul proteic va fi de 1 g/kg corp/zi. Aportul de alcool trebuie redus deoarece acesta crește pre-beta-lipoproteinele. Cantitatea de sare din alimentație va fi scăzută la hipertensivi. Hiperlipoproteinemia beneficiază specific după tip (I, II, III, IV) de un anumit regim alimentar.

*Tratamentul medicamentos* al hiperlipoproteinemiei : dacă dieta nu reușește scăderea valorilor plasmatice ale colesterolului și trigliceridelor este nevoie de medicație :

— Medicația hipocolesterolemiantă — Se administrează numai dacă bolnavul a devenit normoponderal și a respectat o perioadă suficientă regimul alimentar antiateromatos. Medicamentele hipocolesterolemiante, se grupează :

— Medicamente care împiedică absorbția colesterolului. Acționează în lumenul tractului digestiv și se absorb numai în mică proporție. Face parte betasitosterolul (Cytellin) — un steroid sintetizat din plante (soia). Se prezintă sub forma unei emulsii apoase din care se administrează cîte 30 ml cu $^1/_2$ oră înaintea meselor. Este activ în tratamentul hipercolesterolemiilor.

— Cholestyramina este o rezină sintetică, care în intestin se chelează cu acizii biliari și le împiedică absorbția. Se administrează în doză de 4—8 g, cu $^1/_2$ oră înaintea meselor și la culcare.

— Neomicina 1—2 g/zi scade colesterolemia cu 20%.

Medicație care inhibă sinteza colesterolului :



Scanned with OKEN Scanner

— Clofibratul (Atromid S). Doza obișnuită este de 1 g de 2 ori/zi. Atenția — potențează acțiunea anticoagulantelor cumarinice și nu se administrează cînd se observă creșterea transaminazelor și a bilirubinemiei.

— Acidul nicotinic scade pre-beta-lipoproteinelor și colesterolul. Dozele sînt de 3—6 g/zi.

Atenție : alterează funcția hepatică uneori, scade TA, alterează toleranța la glucoză, produce rash.

Medicamente care cresc excreția de colesterol :

— Dextrotironina (D-Tyrona) este un izomer sintetic dextrogir al hormonului tiroidian. Efect mai ales de depurare plasmatică a beta-lipoproteinelor. Doza 4—8 mg/zi. Produce crize angioase la coronarieni. Substanțele lipotrope ca (colină, metionină, inozitolul, nu dau rezultate concludente. Se administrează astfel, colină 4 g/zi ; inozital 2 g/zi ; mecopar 6 compa/zi. Orientativ — clofibratul este indicat în hiperlipemiile caracterizate prin creșterea trigliceridelor, în timp ce cholestyramina, acidul nicotinic, betasitosterolul în majoritatea hiperlipoproteinemiilor. Medicația estrogenică folosită în climacteriu pentru altă simptomatologie s-a dovedit utilă și în scăderea colesterolemiei. Utilizarea estrogenilor nu s-a răspîndit din cauza reacțiilor adverse (hipercoagulabilitate). Nu este o medicație specifică și nu se folosesc estrogeni ca antiateromatoși.

Administrarea estrogenilor sintetici peros agravează tabloul serologic al lipidelor în defavoarea femeii, ducînd la precipitarea aterosclerozei. Estrogenii respectivi se fixează pe microzomii hepatici favorizînd sinteza angiotensinogenului. Modul de acțiune al estrogenilor naturali pare a fi multiplu : blocarea colesterolului în ficat, controlul endocrin asupra degradării colesterolului, inhibiția directă a colesterolului.

*Profilaxia secundară* — Se referă la regimul alimentar de viață și medicație, de încetinire a procesului de evoluție al aterosclerozei sau de prevenire a complicațiilor.

Medicația anticoagulantă își găsește locul în prevenirea complicațiilor tromboembolice și nu în tratamentul hiperlipoproteinemiilor, medicația antihipertensivă vizează scăderea tensiunii arteriale, vasodilatatoarele se asociază în tulburările ischemice. Balneo și fizioterapia au rol de a consolida ameliorarea [2 ; 9 ; 3].

## 12.2. BOLILE ENDOCRINE

### 12.2.1. DIABETUL ZAHARAT

Nu este specific acestei perioade, dar apare cu incidență mai crescută în climacteriu. Acest diabet este, în general, compensat și ușor de controlat cu regim igieno-dietetic. Rolul estrogenilor în controlul funcției hipofizare diabetogene este susținut de Lawrence și Madres. Administrarea estrogenilor ameliorează diabetul în menopauză.

Mai nou, nu se individualizează un diabet zaharat al menopauzei, dar boala crește ca frecvență în general după 50 de ani la ambele sexe. Nu are particularități în climacteriu.



Scanned with OKEN Scanner

Boala se caracterizează prin perturbarea metabolismului glucidic, cauzată, de obicei, de deficitul de insulină (o insuficiență a secreției de insulină în raport cu nevoile organismului) dar diabetul zaharat reprezintă de fapt o tulburare cronică a mecanismelor de reglare a glicemiei. Manifestările frecvente ale acestei boli sînt hiperglicemia și glicozuria. Datorită faptului că în diabet se tulbură și metabolismul lipidic, este prezentă și hiperlipemia precum și lezarea degenerativă a arterelor etc.

Dacă diabetul zaharat apare în cadrul unor boli cunoscute vorbim de diabet zaharat secundar (pancreatită acută, boli cu exces de STH, boli cu exces de ACTH și cortizol, traumatismele pancreatice, hipertiroidismul, boli cu exces de catecolamine, graviditatea, medicația diuretică etc.), cel mai frecvent diabet zaharat este o cauză necunoscută (diabetul zaharat primar). Acesta poate fi ereditar. Diabetul cîștigat este dat de o serie de factori ce acționează în timpul vieții (se exclude diabetul cîștigat secundar unor boli amintite mai sus).

Acești factori se precipită într-o anumită perioadă de transformări morfoendocrine (cum este perioada climacterică) cînd se declanșază boala. Factorii de risc diabetogeni sînt :

— Factorul ereditar o predispoziție ;
— Alimentația abuzivă, obezitatea ;
— Sedentarismul, stressul ;
— Utilizarea medicamentelor diabetogene ;
— Stări fiziologice aparte de crize hormonale (menopauza) ;
— Alcoolismul, fumatul etc.

Acțiunea diverșilor factori fie reduce secreția de insulină, beta-pancreatită, sau antagonizează insulina la nivelul țesuturilor, fie neutralizează transportul insulinei, fie influențează direct metabolismul glucidic, lipidic, tulburînd ciclurile normale metabolice. Deficitul insulinic de diverse cauze perturbă metabolismul glucidic ce produce hiperglicemia (țesuturile nu pot folosi glucoza în lipsa insulinei). Este posibil ca hiperglicemia și epuizarea insulinică să fie dată de alți factori diabetogeni, hiperglicemianți (STH, glucocorticoizi, adrenalină etc). Hiperglicemia duce la apariția glicozuriei, deshidratare, sete, poliurie. Faptul că organismul nu poate folosi de cele mai multe ori glucoza, apelează la lipide și proteine, bolnavul slăbește. Catabolismul defectuos al lipidelor duce la creșterea corpilor cetonici — scade pH sanguin, ia naștere cetoacidoza, o parte din corpii cetonici se elimină prin urină și alta prin aerul expirat dînd mirosul caracteristic de mere stricate. Deficitul de insulină se instalează treptat. La început, diabetul este insulino-independent (el se corectează prin regim alimentar). Această formă predomină în climacteriu.

Cu timpul, netratat, diabetul insulino-independent, devine insulino-dependent. Între momentul în care asupra unui organism (cu sau fără predispoziție), acționează factorii de risc diabetogeni și apariția diabetului este un anumit interval. Această perioadă se caracterizează prin lupta împotriva factorilor nocivi.

Fenomenul are loc treptat fiind vorba la început numai de tulburări minore ale metabolismului glucidic ce nu au corespondent clinic ; hiperglicemia și glicozuria nu apare decît dacă o provocăm prin administrarea unui prînz bogat în glucide. Este vorba de diabetul asimptomatic, subcli-



Scanned with OKEN Scanner

nic, chimic (se pune în evidență prin modificarea curbei glicemiei provocate sau modificarea constantei K, ce pune în evidență viteza de utilizare a glucozei periferice).

Diabetul clinic manifestat nu mai pune probleme de diagnostic ci de tratament. Stările de prediabet pot fi socotite :

— Bolnavi ai căror părinți sau frați sînt diabetici ;
— Mamele care nasc copii peste 4 500 g ;
— Femeile ce au născut feți morți fără o cauză cunoscută ;
— Obezitatea de gradul II și III ;
— Bolnavi ce au prezentat glicozurie sau hiperglicemie temporară (în cadrul unei infecții grave, colici etc.).

Diabetul zaharat din climacteriu este un diabet de maturitate 41—65 de ani).

DIAGNOSTICUL — Se pune pe anamneză, simptomatologie, examenul obiectiv clinic și examenele de laborator. Bolnavul se plînge de astenie, nevralgii, de o vulvo-vaginită rebelă, foame exagerată, acnee, crize de sciatică, tulburări de refracție oculară, carii dentare, poliurie, polifagie, polidipsie, frigiditate. Plăgile se vindecă cu dificultate. Apare glicozuria iar glicemia este crescută peste 1,20 mg% luată în condiții bazale. Curba glicemiei provocate e de tip — diabetic — Rezerva alcalină poate fi scăzută, cetonuria prezentă.

COMPLICAȚIILE DIABETULUI ZAHARAT — Sînt :

— Coma diabetică (hiperglicemică, acidocetozică) rar comă hipoglicemică la tratamentul incorect insulinic ;
— Datorită modificărilor degenerative vasculare (micro și macroangiopatia diabetică), se întîlnește frecvent angina pectorală, infarctul miocardic ;
— Apar tulburări ischemice periferice (arterita diabetică) ;
— Accidente vasculare cerebrale ;
— Glomeruloscleroza diabetică ;
— Infecția urinară ;
— Neuropatia diabetică.

TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT — Scopul terapiei diabetului zaharat este scăderea și menținerea glicemiei sub valorile de 130—140 mg%, sau normalizarea ei, reducerea glicozuriei și suprimarea ei, precum și a cetonuriei, ameliorarea hiperlipidemiei și hiperuricemiei, obținerea unei greutăți corporale normale.

Principiile de bază ale tratamentului diabetului zaharat sînt :

— Se stabilește toleranța la glucide a bolnavului ;
— Se introduce alimentația dietetică corespunzătoare ;
— Cultură fizică și raționalizarea modului de viață ;
— Dacă diabetul se compensează tratamentul se menține ca atare. În caz contrar, se introduce tratamentul cu insulină sau antidiabetice orale în funcție de forma clinică a diabetului, altăuri de regimul dietetic.

*Tratamentul dietetic.* Se stabilește toleranța la glucide prin administrarea bolnavei a unei cantități stricte de glucide 2—3 zile perioadă în care se colectează zilnic urina pentru glicozurie, și se recoltează și glicemia a jeun. Spre exemplu un bolnav va primi 200 g hidrați de carbon realizat prin : 100 ml lapte = 40 g hidrați de carbon ; 250 g cartofi



Scanned with OKEN Scanner

copți = 50 g HC ; 200 g salată verde 10 g HC ; 200 g pîine = 100 g HC. Rezultă un total de 1 400 calorii. La acest regim se va putea adăuga o cantitate de 200 g carne și 10—15 g unt. Dacă media pe zi a glicozuriei este 80, cifra rezultată prin diferența între cantitățile de glucide administrate prin regim și cifra medie a glicozuriei din 3 zile (200—80=120), toleranța la glucide va fi de 120 HC. Se consideră toleranță bună la glucide cea sub 50 HC și în funcție de aceasta se alcătuiește în continuare regimul.

Dacă bolnavul primește insulină calculul ține cont de aceasta. Dacă glicozuria este sub 10 g/24 ore, toleranța la glucide este foarte bună și diabetul se echilibrează prin regim. Alimentele ce se dau la diabetici sînt : alimente fără restricție din punct de vedere glucidic (carne, pește, șuncă, brînzeturi fermentate cu excepția brînzei de vaci și urdei, ouăle, untul, smîntîna, untura, frișca, uleiuri vegetale, legume cu conținut sub 50% glucidic, băuturile nealcoolice, preparatele cu zaharină), atenție la rația calorică și la echilibru nutritiv. Alimentele interzise : zahărul și produsele zaharoase, prăjiturile, bomboanele, ciocolata, rahatul, halvaua, siropurile, biscuiții, strugurii, curmalele, pere bergamute, stafide, toate băuturile alcoolice, must, înghețată.

Alimente care se consumă strict cîntărite : pîinea, făinoasele, toate derivatele cereale, fructele și legumele cu conținut peste 50% în zaharuri, brînza de vaci, iaurtul.

Pentru regim de 3 500 kcal la adultul ce prestează o muncă grea — se dau glucide 40% ; 350 g—1 400 kcal proteine 20%, 175 g—700 kcal, grăsimi 40% 135 g—1 400 kcal.

Rația se calculează după tabele de rații unde se cunoaște conținutul în glucide al fiecărui aliment. În general, la un adult ce nu prestează o muncă fizică intensă aportul proteic oscilează între 1,25—1,50 g pe kilogram corp, aportul de grăsimi cam 40—60 g/zi iar aportul de glucide 200 g/zi, sare 3—4 g/zi, potasiul este luat din fructe, calciu din lapte, fierul din carne, vitaminele din carne și fructe, legume.

*Medicația hipoglicemiată* — dacă diabetul nu este corectat de regimul igienico-dietetic se administrează insulină. Dozele vor fi ajustate ca glicemia postprandială să oscileze în jur de 150 mg%. Dacă se preferă insulina Novolentă se recomandă ca doza totală să nu depășească 30 u.i. zilnic. Insulina ordinară are pe flacon 5 ml cu 40 u.i. pe ml (deci 200 u.i. pe flacon). Administrarea intravenoasă are acțiune imediată maxim 30—60 de minute și se termină la 90 de minute. Se injectează de obicei 15 u.i. înaintea fiecărei mese principale.

Dacă diabeticul are nevoie numai de 20 u.i. se dă odată o priză la masa de prînz. Dacă nevoia depășește 40 u.i. insulină se administrează în 2—3 prize.

Izophan-insulina-flaconul are 5 ml cu 40 u.i./ml, acțiunea se instalează la 1 oră de la injecție, efect maxim la 8 ore dispare la 12—14 ore.

KombInsulina are o parte insulină ordinară și două părți insulină intermediară, acțiune maximă la o oră de la injectare, dispare la 12 ore.

Protamin-zinc-Insulina, acțiunea se începe la 3 ore și durează maxim 14 ore, dispare după 24 ore.

Insulina Nova — ACTRAPID MC. — flaconul are 10 ml (400 u.i.) acțiunea începe la 1 oră și jumătate de la injectare, maximum se instalează la 7—14 ore, dispare după 24 ore. Mai există Long-Insulin a cărei



Scanned with OKEN Scanner

acțiune începe la 1 oră de la injectare. Tratamentul cu insulină poate duce la hipoglicemie, marcată pînă la comă (este bine ca diabeticul să poarte cu el 2—3 bucăți de zahăr sau 2—3 fiole glucoză 33% ce se administrează i.v. la nevoie, insulina poate da flegmon la locul injecției, urticarie, prurit, topirea țesutului gras la locul injecției.

Antidiabiticele orale sînt : Derivați sulfamidici hipoglicemiați, frecvent folosiți în diabetul climacteric. Se contraindică în diabetul cu insuficiență renală cu acidoză, complicații infecțioase.

Tolbutamida dacă este tolerată se dă 3 g/zi în 3 prize, apoi se scade zilnic doza cu 0,5 g/zi pînă la doza de 1,5 g/zi (doza de întreținere). Dintre celelalte preparate amintim : acetohexamida, biguanidinele etc.

Diabetul climacteric se corectează de obicei prin regim igieno-dietetic. Tratamentul estrogenic folosit și pentru alte indicații ale menopauzei ameliorează diabetul zaharat (vezi tratamentul cu estrogeni în menopauză) [3 ; 2 ; 10].

## 12.2.2. HIPERTIROIDISMUL CLIMACTERIC

În 1940, Parhon susținea teoria antagonismului estrogeni-tiroidă. Se concluziona o defrenare a hipofizei prin deficitul estrogenic din menopauză. Acest hipertiroidism prezent frecvent în climacteriu foarte rar ia aspectul bolii Basedow. Simptomatologia este greu de interpretat întrucît predomină simptome neurovegetative, emoționale care de fapt sînt și caracteristice climacteriului. Iritabilitatea, anxietatea, durerile precordiale, crizele diareice, slăbirea ponderală, fatigabilitatea fizică sînt prezente. Se asociază facultativ exoftalmia și creșterea metabolismului bazal. Acuzele cardiace sînt însă constante avînd o progresivitate permanentă.

Prognosticul bolii este benign. Dacă ia aspectul bolii Basedow se manifestă prin sindromul neuropsihic ce constă în emotivitatea exagerată, labilitate, iritabilitate, tulburări ale atenției și memoriei, ideație rapidă, insomnii, astenie fizică, stări depresive, în unele cazuri reacție psihică severă. Apar tremurături fie la nivelul membrelor, reflexele osteotendinoase sînt exagerate, tahicardia, tranzitul intestinal accelerat sînt prezente, crește TA sistolică, apar extrasistole sau alte tulburări de ritm, dureri precordiale, EKG arată o creștere a undelor P și Q în amplitudine, de asemenea crește amplitudinea QRS, sindromul respirator se caracterizează prin dispnee, palpitații, presiune toracică. Sindromul digestiv se manifestă prin apetit crescut, tranzit intestinal crescut, absorbție intestinală exagerată, perturbări ale activității hepatice.

— Sistemul muscular — se manifestă prin o pierdere în greutate musculară cu modificări de infrastructură și o pierdere a capacității de a fosforila creatinina, astenia, fatigabilitatea este prezentă.

— Sistemul osos — predomină o demineralizare osoasă cu o topire a tramei proteice prin acțiunea catabolizantă a hormonilor tiroidieni.

— Sistemul hematopoetic — crește numărul hematiilor, crește necesitatea de vitamina $B_{12}$ și acid folic.

— Tegumentele și mucoasele — sînt netede, subțiri, catifelate, calde, umede, apar pigmentări frecvente. Părul este fin, se rupe, alopecia este difuză. Unghiile sînt mai friabile.



Scanned with OKEN Scanner

— Exoftalmia — este de obicei bilaterală, se manifestă prin fixarea și strălucirea privirii, lărgirea fantei palpebrale, protruzia globilor oculari, dînd feței o expresie tragică.

— Probele de laborator arată : metabolismul bazal crescut, PBI crescut, TSH și LATS crescuți, crește excreția de creatinină, de calciu și fosfor, colesterolul scade. Scintigrama tiroidiană poate arăta modificările glandei, iar EKG, EMG, EEG pot întregi diagnosticul.

PATOGENIA. În menopauză distonia neurovegetativă prin lipsa frenărilor estrogenice poate duce la un exces în secreția hormonului de eliberare hipotalamic pentru TSH cu stimulare tiroidiană. S-a pus în evidență un factor de stimulare tiroidiană diferit de TSH numit LATS (long acting-thyroid-stimulator), a cărui acțiune ar fi independentă de hipofiză. Prin probele cu anticorpi anti LATS s-a concluzionat că boala ar fi autoimună, și ar avea o predispoziție genetică.

Anomaliile clinice și biologice sînt date de excesul de hormoni tiroidieni mai ales a lui $T_4$, care acționează pe foarte multe nivele de reglare ale organismului. Boala ajunge de la un stadiu neurogen și neurohormonal la un stadiu în care se produc leziuni organice (stadiul de visceralizare).

TRATAMENTUL. Se face cu sedative, tranchilizante, simpaticolitice (propranolol), rezerpină care inhibă secreția de TSH.

Antitiroidienele de sinteză ca metiltiouracilul se dă în doze de 400—600 mg/zi ca doză de atac, apoi 200—300 mg/zi doză întreținere. Metilmercaptoimidazolul se dă în doze de 40—80 mg/zi (atac) și doza de întreținere este de 20—40 mg/zi. În menopauză sedativele, soluția Lugol 1—6 pic./zi, prednisonul 10 mg/zi ; vitaminele A, C, $B_1$, E, $B_{12}$, $B_6$ dau rezultate foarte bune. Asocierea estrogenilor și progesteronul este bine venită. Ei nu se administrează specific pentru hipertiroidismul de menopauză ci în vederea combaterii și a altor tulburări majore ale menopauzei.

Tratamentul chirurgical este indicat în adenoamele toxice ce nu răspund la tratamentul medicamentos [3 ; 2 ; 10].

### 12.2.3. HIPOTIROIDIA ÎN CLIMACTERIU

Insuficiența tiroidiană postmenopauzală se înscrie în procesul involutiv al glandei tiroide. Îmbracă de obicei forma tipică a adultului caracterizată prin mărirea tiroidei, uscăciunea pielii, căderea părului, cîștig ponderal, parestezii, stări confuzionale, letargie, somnolență, astenie. Domină crampele musculare, somnolența, constipația, căderea părului, astenia, friabilitatea unghiilor. Mixedemul reprezintă o formă a hipotiroidismului caracterizat printr-un tablou clinic complex, acompaniat de un infiltrat mucoproteic al țesuturilor. Ca semiologie se constată tulburări ale sistemului nervos (diminuarea memoriei, ideație lentă, reflexe osteotendinoase întîrziate). Tulburările trofice ale pielii și anexelor se caracterizează prin : tegumentele infiltrate de culoare gălbuie, părul este rar și cade, limba este infiltrată, mărită de volum. Sînt infiltrate laringele, faringele, se produce disfagie. Tulburările cardio-vasculare sînt constante, se produce o miocardiopatie reversibilă, TA are tendința la scădere. Tulburările



Scanned with OKEN Scanner

digestive constau în anorexie, constipație, dischinezii, litiază. Musculatura este hipotonă. Tulburările sanguine constau în anemie, leucopenie, crește VSH. Patologia endocrină de corelație este prezentă (funcția suprarenală este diminuată).

Iodocaplarea este modificată. Reflexele achiliene întîrziate. TSH și hormonii tiroidieni sînt scăzuți în sînge. Terapia de substituție la această vîrstă trebuie să aibă în vedere că toleranța este scăzută. Se începe cu doze mici 4—5 zile pe săptămînă, apoi dozele se cresc. Triiodotironina (tirotinul) este de preferat la această vîrstă, 3 comprimate/zi (1 comprimat = 20 μg).

Levotiroxina inițial se dă 0,05 mg/zi. La 10—15 zile se crește doza cu 0,05 mg/zi pînă la doza de 0,2 mg/zi. Tiroida uscată se dă cu prudență la aceste vîrste, se combate insuficiența corticosuprarenală. Regimul alimentar va fi redus în grăsimi și sare. Cultura fizică este recomandată.

### 12.2.4. HIPERCORTICISMUL SUPRARENAL

Este, uneori, consecința secreției crescute de ACTH și apare ca o reacție hipofizară în tendința de reechilibrare hormonală. Cînd suprarenala biciuită produce mari cantități de steroizi în special glucogenici, ia naștere sindromul Cushing ce se caracterizează prin obezitate localizată la față și torace, astenie, hipertensiune arterială, vergeturi, cifoză, osteoporoză, hirsutism, 17-hidrocorticosteroizi și 17-cetosteroizi, sînt crescuți în sînge și urină. Se adaugă policitemia și procentajul scăzut de eozinofile. Se constată o curbă de toleranță a glucozei de tip diabetic.

Tratamentul se orientează după cauză. Se fac investigații pentru a decide dacă secreția corticoizilor este dată de o patologie hipofizară prin acțiunea ei pe corticosuprarenală sau se datorește unei tumori sau unei hiperplazii a corticosuprarenalei. Rar, există tumori pancreatice ce secretă ACTH. Radiografia de șa turcească, retropneumoperitoneul, supresia cu dexametazonă, dozările hormonale elucidează diagnosticul.

De obicei, în climacteriu cauza este o hipertonie diencefalică. Un tratament de reechilibrare hormonală incluzînd și progesteronul, androgenii au dat rezultate bune. Tumorile se tratează prin röentgenterapie și chirurgical.

### 12.2.5. SINDROMUL SUPRARENOGENITAL (ADRENOGENITAL)

Se întîlnește mai frecvent în perioada climacterică. Este determinat de o modificare cantitativă și calitativă a secreției de hormoni sexuali corticosuprarenali. Excesul de androgeni produce un sindrom de virilizare ce se manifestă prin apariția unor simptome de masculinizare asociate cu simptome de defeminizare. Sindromul de masculinizare se traduce prin apariția hirsutismului și a acneei, a alopeciei, îngroșarea vocii, hipertrofie musculară, modificări de tract genital extern (hipertrofia clitorisului, pigmentarea labiilor mari), atrofia glandei mamare, dispariția adipozității de tip ginoid, obezitate.

Virilizarea este dată atît de secreţiile ovariene androgenice, cît şi de secreţiile androgenice corticosuprarenale.

Examenele de laborator pot arăta o creştere a eliminărilor urinare de 17 cetosteroizi.

Cromatografia 17 Kts arată creşterea fracţiunilor androgenice. 17 OH CS sînt normali sau scăzuţi. Probele de stimulare frenare pot arăta origina suprarenală sau ovariană. Atenţie la tumori hipofizare, corticosuprarenale, ovariene !

*Tratamentul*. A dat rezultate satisfăcătoare, Prednisonul 10—20 mg/zi şi estrogenii + progesteronul. Tumorile se extirpă chirurgical.

## 12.3. TULBURĂRILE OSTEOARTICULARE (REUMATISMALE) ÎN CLIMACTERIU

Criteriile clinice şi radiologice a permis estimarea creşterii frecvenţei şi gravităţii alterărilor osteoarticulare cu vîrsta şi, totodată, atingerea unei ascensiuni brutale în jurul vîrstei de 50 ani. Incidenţa poliartritei reumatoide (seropozitivă), cunoaşte de asemenea o creştere progresivă către aceeaşi vîrstă. În timp ce guta se întîlneşte rar şi maxim după 60 de ani.

Studii epidemiologice au evidenţiat că utilizarea postmenopauzală a estrogenilor are un efect protector faţă de dezvoltarea poliartritei reumatoide. Astfel, în cursul ultimelor două decade s-a observat o scădere importantă a incidenţei acestei boli care s-a atribuit administrării contraceptivelor orale cît şi a estrogenoterapiei în postmenopauză.

Din statisticile largi reiese că bolile reumatismale însumează 7,29% din morbiditatea generală a populaţiei. După 45 de ani, femeia are o morbiditate ce întrece cu 10% pe cea a bărbatului.

În patogenia reumatismală de menopauză rolul sistemului nervos este tot atît de important ca cel endocrin. Sînt autori ce descriu, la această vîrstă, un reumatism psihogen, că odată cu modificările neuro-psihice de menopauză apare şi un cortegiu de suferinţe reumatismale reale sau psihizate. Încă din 1905, Parhon a atras atenţia asupra durerilor articulare de tip reumatoid la femei în menopauză. Alţi autori, ca Dalche, au revenit asupra problemei, iar Weil încadrează reumatismul de menopauză în grupa reumatismelor endocrine. Una din caracteristicile acestui reumatism este osteoporoza, sugerînd că procesul începe de la os şi apoi se extinde la suprafaţa articulară.

Varietatea formelor de reumatism în climacterium sugerează şi acţiunea altor factori în etiologia bolii.

Simptomatologia tulburărilor articulare din climacterium este polimorfă, durerile sînt frecvente la femei obeze, mici de statură cu hipertricoză şi vergeturi. Datorită relaxării musculaturii ligamentare şi osteoporozei apar tulburări trofostatice. Prezenţa manifestărilor vasculare simpatice (hiperemia la nivelul articulaţiilor în timpul zilei urmate noaptea de parestezii) face boala foarte supărătoare.

Apariţia tulburărilor osteoarticulare mai grave coincide cu epuizarea ovarelor.



Scanned with OKEN Scanner

## 12.3.1. ARTROZELE

Se pare că implicațiile discrinice cele mai frecvente în etiopatogenia artrozelor la menopauză ar fi suprarenalismul de tip Cushing, hipotiroidismul și bineînțeles hipogonadismul.

În hipersuprarenalismul Cushing osteoporoza este constatată în 75% din cazuri. Histologic se constată o osteopenie marcată cu osteoblaști rari, sugerînd o inhibiție a osteogenezei. Acțiunea cortizonului asupra țesutului conjunctiv se obiectivează prin scăderea conținutului de mucopolizaharide acide, scăderea substanței fundamentale și a calcemiei.

În insuficiența tiroidiană apar modificări degenerative la nivelul articulațiilor în 30% din cazuri. Edemul mucos al țesutului conjunctiv articular, cu creșterea mucopolizaharidelor acide, și retenția de apă, creșterea concentrației acidului hialuronic în lichidul sinovial, împreună cu metabolismul încetinit și vitalitatea scăzută a țesuturilor, caracteristici ale bolii sînt factori favorizanți ai instalării artrozelor.

Modificările neuroendocrine de menopauză modifică metabolismul calciului și substanței fundamentale osoase și articulare cu apariția durerilor articulare. Spre 50 de ani artrozele se desăvîrșesc, femeia slăbește, mușchii se atrofiază, leziunile osteoligamentare progresează pînă la deformații articulare dureroase.

Hormonul somatotrop și estrogenii joacă rol important în starea de troficitate a cartilajelor articulare. Scăderea acestor hormoni duce la modificări morfofuncționale profunde. După diverse statistici 80% din populația feminină după vîrsta de 55 de ani prezintă simptomele unei artroze [3 ; 9].

Factorii favorizanți ai artrozei sînt : traumatismele repetate, obezitatea, o predispoziție genetică, alterări metabolice și hormonale generale dar factorul daclanșator nu este încă precizat. Leziunea inițială se petrece fie la nivelul osului sau cartilajului. Acest proces degenerativ al cartilajului numit de unii autori condroză, în fazele evolutive ale bolii se însoțește de reacții inflamatorii generatoare de durere.

Unii autori susțin ipoteza pur mecanică, leziunea primitivă fiind fisurarea cartilajului prin repetarea presiunilor. Alții susțin modificarea biochimică a cartilajului cu vîrsta din lipsă hormonală, favorizînd fisurarea secundară a lui. Comportă încă discuții și dacă tulburarea inițială este o incapacitate celulară de producere a gluconil-transferazei necesară sintezei glicozaminoglicanilor care asigură soliditatea substanței fundamentale, sau există un exces de enzime protealitice eliberate de lizozomii condrocitari ce ar degrada proteoglicanii. Unii susțin o perturbare vasculară.

Leziunile cartilajului (fisurile, ulcerațiile), sînt însoțite de o condensare osoasă subcondrală și de construirea de microgeode.

Vasele ce ies din măduva osoasă pătrund prin placa osoasă subcondrală favorizînd dezvoltarea unei noi calcificări cartilaginoase, ce se resoarbe ulterior și apar osteofitele. Sinoviala articulară este hiperplaziată. Lichidul este sărac în celule.



Scanned with OKEN Scanner

### 12.3.1. CERVICOARTROZA

Această afecțiune determină o mișcare limitată a gîtului cu dureri în regiunea occipitală iradiind în zonele scapulare. Se acompaniază de ameţeli, tulburări auriculare, tulburări laringo-faringiene, care modifică vocea, cefalee, parestezii, vertiji, algii cervico-brahiale, oboseală musculară.

### 12.3.2. SPONDILOZA LOMBARĂ (LOMBARTROZA)

Spondiloza este mai frecventă la femeile trecute de 50 de ani.

Microtraumatismele de mișcare sau profesionale o favorizează. Lotul cel mai mare îl furnizează totuși femeile casnice (sedentare) 25—35%.

Pe lîngă hipogonadism, se mai incriminează ca factori favorizanți astenia musculoligamentară, lordoza, obezitatea, tonusul neuropsihic.

La femeie, fenomenele locale sînt asociate cu multe cauze de vecinătate și cu acroparestezii, amorțeli, nevralgii.

Sindromul dureros trofostatic de postmenopauză (de Sèze) se caracterizează prin relaxarea chingii musculare abdominale, a maselor musculare dorsolombare, genum valgum, varice, prăbușirea bolților plantare.

Hiperlordoza lombară inferioară favorizează artroza vertebrală posterioară. Turtirea apofizelor articulare superioare duce la un spondilolistezis ($L_4$). În regiunea lombară superioară ($L_1$), vertebrele slab menținute de un aparat ligamentar deteriorat alunecă cauzînd un retrolistezis. Durerea vie este în regiunea lombară joasă cu iradiere în fese și sacru. Este amplificată de transportul unor greutăți de mișcări ale coloanei vertebrale, de ortostatismul prelungit.

Examenul radiologic arată alterarea discovertebrală etajată.

Tratamentul presupune repaus, antalgice, antiinflamatorii (aspirină în doză de 3 g/zi, fenilbutazonă 2 supozitoare/zi, voltaren) sedative (diazepam 10 mg seara la culcare).

Estrogenii+progesteronul sînt binevenițti (etinilestradiol 0,02 mg 1 tb./zi), timp de trei săptămîni, apoi o săptămînă progesteron 10 mg 1 f./zi i.m.), electroterapia, reeducare în piscină încălzită, eventual infiltrații epidurale cu acetat de prednisolon 125 mg (5 ml) în spațiu $L_4$ $L_5$ $S_1$, sînt indicate cu rezultate bune [3 ; 1 ; 2 ; 9 ; 4 ; 5].

### 12.3.3. ARTROZELE INTERAPOFIZARE

Sînt frecvente în climacteriu. Artroza interapofizară cea mai întîlnită este la joncțiunea lombo-sacrată unde este elementul principal al unui sindrom radioclinic, numit Sèze sindrom trofostatic de menopauză. Se manifestă prin dureri lombare, lombosacrate sau lombofesiere cu iradiere în membrele inferioare, exagerate de ortostatism și după purtarea de greutăți în spate, se calmează la repaus. Abdomenul este ptozat, destins cu relaxarea pereților abdominali.



Scanned with OKEN Scanner

*Examenul clinic* remarcă o hiperlordoză, lombară, redoare lombară importantă, dureri la presiunea joncțiunilor lombosacrate de o parte și alta a liniei mediane. Apofizele spinoase sînt înfundate între mușchii paravertebrali contractați. Deasupra hiperlordozei, spatele (toracele), devine cifotic cu tendința de cădere înapoi a capului și a gîtului, motiv pentru care musculatura coloanei cervicale și trapezul sînt contractați și dureroși la palpare.

*Examenul radiologic* — atestă hiperlordoza lombară și evidențiază leziunile de artroză interapofizară ($L_4$—$L_5$ ; $L_5$ $S_1$) care constă în : prăbușirea istmico-apofizară cu spondilolistezis.

Radiografia de profil evidențiază hipercondensarea articulară, leziuni de artroză vertebrală posterioară interesînd $L_4$—$L_5$, cu alunecarea înainte a vertebrelor suprailiace. Se remarcă asocierea difuză a osteoporozei coloanei vertebrale lombare și tasări vertebrale izolate ale regiunii lombare sau dorsolombare.

Pe lîngă tratamentul antalgic, fizioterapic, estrogenic (ca la osteoporoză), este uneori recomandată purtarea unui corset ortopedic, reeducarea musculaturii lomboabdominale.

### 12.3.4. ARTROZA GENUNCHIULUI

Este frecventă după 50 de ani ; mai ales la obeze. Bolnava acuză dureri la nivelul genunchilor, la mișcare. Genunchiul poate fi tumefiat și prezintă o limitare a mișcărilor. Tumefierea și durerea este dată de hipertrofia grăsimii perirotuliene și osteofitozei, precum și datorită interesării capsulei și ligamentelor articulare.

Leziunea cartilajului deși precoce nu determină dureri. În mod normal nu există semne inflamatorii. Totuși, suprasolicitarea articulară, tulburările endocrine, infecțiile în focar, frigul, umezeala, determină pusee de inflamație sinovială, în cursul cărora genunchiul devine cald, dureros în repaus. Mobilizarea rotulei dă dureri și cracmente. Mobilizarea genunchiului e dificilă.

Radiografia de față a genunchiului în picioare arată o scufundare a interliniilor femuro-tibiale, o hipertrofie a spinelor tibiale și condiliene, deviații axiale, osteofitoză.

Examenele de laborator pot arăta o creștere a colesterolului, acidul uric, trigliceridelor, VSH, dar nespecific pentru boală.

*Tratamentul*. Se iau măsuri de punere în repaus a articulației (evitarea ortostatismului prelungit, a ridicării de greutăți).

Combaterea durerii se face cu antialgice (aspirină 1—3 g/zi, fenilbutazonă 2 sup./zi ; la nevoie indometacin 75—150 mg/zi în supozitoare sau brufen tb. 600—800 mg/zi ; sau voltaren 100—150 mg/zi ; sau cebutid 150—300 mg/zi). Modificarea terenului artrozic se poate face cu preparate cu acid chondroitin sulfuric (STRUCTUM) 3×2 capsule/zi, trei săptămîni urmat de 2×2 capsule/zi, timp de trei luni.

Corticoterapia locală a dat rezultate bune. Radioterapia 100—150 r (săptămînă) în 2—3 ședințe — doza totală 1 500 r în (4—6 săptămîni) ame-



Scanned with OKEN Scanner

liorează situația. Tratamentul pe cale intraarticulară cu un ester mucopolizaharid (Arteparon) o injecție săptămînal inițial apoi o injecție la 2—3 săptămîni, (cură cu 10 injecții), a dat rezultate pozitive.

Estrogenoterapia în doze de osteoporoză este uneori indicată, ca și măsurile de reeducare ortopedice. Foarte rar tratament chirurgical în formele invalidante.

### 12.3.5. ARTROZA TIBIOTARSIANĂ

Diagnosticul se stabilește pe preexistența piciorului plat, pe excesul ponderal, pe dureri în timpul mersului la nivelul articulației tibiotarsiene, pe tumefacția lateromaleolară, pe baza semnelor radiologice care arată pensarea spațiilor interarticulare și calcifierea subcondrală.

### 12.3.6. ARTROZELE DEGETELOR

Artrozele interfalangiene sînt foarte frecvente la această vîrstă fiind în legătură și cu deficitul estrogenic. Inițial, nodozitățile (artrozele interfalangiene) apar la index și medius, apoi și la celelalte degete. În perioada de constituire bolnavele acuză arsuri, furnicături, junghiuri, înțepături ce dispar după cîteva luni, cînd nodozitatea s-a constituit. Nodozitățile sînt pe fața dorsală și laterală a articulațiilor, sînt de mărimea unui bob de mazăre. Radiologic, se observă osteofitoza și microgeode subcondrale. Artroza trapezo-metacarpiană este foarte frecventă după menopauză. Se manifestă cu dureri articulare la mobilizare. După perioade dureroase variabile, acuzele dispar, persistînd o deformare a policelui. Radiologic se observă osteofitoza, osteoscleroza subcondrală, microgeode. Se mai întîlnește artroza cotului, etc.

Tratamentul este antialgic, antiinflamator, balneofizioterapic de reeducare (vezi tratamentul celorlalte artroze).

### 12.3.7. POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Între 50—60 de ani este mai frecventă la femei față de bărbați : 7/1. Studii vaste atenționează că boala este de fapt rezultatul unei hipersensibilități a țesutului conjunctiv și a sistemului reticulohistiocitar determinată genetic.

Predispoziția este dată de o genă simplă autosomală. Frecvența în menopauză se explică prin faptul că factorul reumatoid crește în organism la această vîrstă, cînd homeostazia imună se fragilizează.

Argumentele cele mai invocate sînt : decelarea unei macroglobuline cu proprietatea de anticorp (reacția Waaler-Rose), micșorarea titrului complementului în lichidul sinovial, infiltrația masivă limfoplasmocitară locală, leziuni vasculare de tip alergic. Nu se cunoaște însă primum-movens.



Scanned with OKEN Scanner

Experiențele lui Thomson arată reacții ca în fenomenul Schwartzman generalizat. Substanța fibrinoidă de la nivelul leziunilor are la bază depunerea de fibrinogen modificat (antigenic), iar aceste modificări pot fi determinate de modificarea metabolismului polizaharidelor, care la rîndul lor sînt influențate de estrogeni.

Folosirea anticoncepționalelor micșorează rata îmbolnăvirilor. De asemenea boala debutează în menopauza chirurgicală, iar sarcina are acțiune binefăcătoare pe ea.

M. Pitiș a atras atenția asupra progesteronului ce ar avea acțiune antiinflamatoare prin convertire în suprarenale. Poliartrita reumatoidă trebuie diferențiată de artrita climacterică sau așa-zisa artropatie, se caracterizează prin simptome subiective foarte accentuate în contrast cu cele depistate la examenul obiectiv.

Boala este o colagenoză majoră ce afectează țesutul conjunctiv în totalitate predominînd la aparatul locomotor unde sinovita cronică reumatoidă determină fenomene inflamatorii simetrice, trenante, anchilozante.

*Etiopatogenia* — Ipoteze : endocrină, metabolică, infecțioase, genetică, imunitară. Este mai frecventă la femei și mai frecvent în perioada climacterică.

*Aspecte clinice* — Interesează la început articulația mîinilor, apoi se extinde și la alte articulații în mod simetric. Boala evoluează în mai multe stadii :

— Stadiul polialgic — prodromal ;

— Stadiul exudativo-articular ;

— Stadiul productiv.

Debutează insidios — uneori acut cu altralgii, mialgii, febră, inapetență, pierdere în greutate, transpirații, VSH crescut, impotență funcțională a articulațiilor, gradată. Manifestările extraarticulare sînt neobișnuite ; noduli subcutanați, neuropatie, hipertrofie limfo-ganglionară, splenomegalie. Modificări radiologice arată : osteoporoza epifizelor, falangelor, microgeode, micșorarea și neregularitatea spațiului interarticular, osteofitoză marginală, modificări de discuri interarticulare.

*Analizele de laborator* — VSH crește, anemie, leucopenie, trombocitele cresc, o diminuare a răspunsului imun.

Diagnosticul diferențial se face cu :

— Neoplasmele osoase ;

— Spondiloartrita ;

— Artropatia psoriazică ;

— Artropatia din boala Crohn.

*Tratamentul* — Repausul este obligatoriu în perioada evolutivă, cu precizarea de a nu fi prea prelungit :

— Masaje blînde ale articulațiilor ;

— Tratament antiinflamator (salicilați, Brufen, Voltaren, cebutid, prednison). Se mai folosesc : sărurile de aur (injecții i.m. 10 mg/săptămînă sau la 10 zile) ; gerovital H.3 ; D-penicilamina 125—250 mg/zi crește progresiv pînă la 750 mg/zi ; cuprenil capsule 150 mg/zi ; piritioxina 600—1 000 mg/zi, tiopronina 250 mg/zi. Uneori este necesar tratamentul chirurgical pentru extirparea membranelor sinoviale la genunchi [3 ; 9].



Scanned with OKEN Scanner

## 12.4. AFECȚIUNI ALE APARATULUI RESPIRATOR

### 12.4.1. ASTMUL BRONȘIC

58% din cazuri debutează la menopauză, 24% din astmele preexistente se exacerbează în climacteriu. Frecvent, se asociază obezitatea. Posibil o implicare hipotalamică.

Astmul bronșic este o entitate clinică caracterizată prin accese de dispnee predominant expiratorie cu durată, frecvență și moment de apariție variabilă, ce apare la persoane cu hiperexcitabilitate traheobronșică la stimuli variați.

ETIOLOGIA — Astmul extrinsec (alergic, neinfecțios) apare mai ales înainte de 45 de ani la persoane cu teren alergic.

Astmul intrinsec (nealergic, infecțios) apare după 45 de ani. Frecvent în menopauză se incriminează aici rolul infecției dar și factorul psihic.

Factorul endocrin poate declanșa, agrava sau ameliora astmul bronșic. Așa se explică apariția crizelor astmatice în timpul crizelor hormonale. Factorii biometeorologici, iritanți sînt implicați.

PATOGENIA — În patogenia astmului bronșic concură: terenul; leziunile căilor respiratorii și factorul declanșator (alergic, infecțios). Se produce obstrucția parțială generalizată la nivelul căilor bronșice, consecință a contracției musculaturii netede din pereții bronșici, se asociază edemul mucoasei bronșice, hipersecreția de mucus vîscos, creșterea presiunii expiratorii intrapulmonare.

ANATOMIE-PATOLOGICĂ — Edemul și congestia mucoasei bronșice cu hipersecreție și bronhoconstricție. În mucoasa bronșică se observă infiltrația eozinofilă, se constată hiperplazia glandelor bronșice.

Se evidențiază în membrana bazală a epiteliului bronșic depuneri de IgA și IgG în astmul alergic și IgM în cel cu etiologie microbiană.

FUNCȚIA PULMONARĂ ÎN ASTM — În timpul accesului apar modificări în volumul pulmonar, în mecanica pulmonară în schimburile gazoase.

Stenozarea bronșică crește travaliul respirator. Criza de astm perturbează atît inspirația cît și expirația. Se remarcă scăderea debitului respirator. Expirația devine activă prin folosirea mușchilor respiratori. Cu fiecare ciclu respirator, plămînul îmagazinează în inspirație o cantitate mai mare de aer decît cea eliminată, prin expirație ajungîndu-se la distensia plămînului. Se modifică concentrația gazelor în sînge și pH sanguin. Crește presiunea arterială pulmonară cu efect pe centrii respiratori.

SIMPTOMATOLOGIA — Criza de astm are debut brusc sau este precedată de rinoree, traheită etc. Durata crizei 15 minute pînă la 2—3 ore. Senzația de sufocare și anxietate este prezentă, respirația este șuierătoare cu expir prelungit. Astmaticul este bradipneic. Tusea uscată inițial devine productivă. Sputa albicioasă gelatinoasă poate deveni mucopurulentă.

Obiectiv — Toracele este destins, cianoza variabilă, auscultator raluri bronșice. Criza se termină cu dispariția tuturor simptomelor sau rămîne cîteva zile o respirație șuierătoare și raluri bronșice. Criza se repetă



Scanned with OKEN Scanner

Starea de rău atsmatic este forma dramatică a dispneii astmatice caracterizată prin simptome de asfixie permanentă cu durată de mai multe zile. Bolnavele au sudori reci, sînt cianozate, respiră în poziție șezîndă, toracele este destins, au 30—60 respirații pe minut, somnolență, neliniște, uneori agitație, tuse seacă, tahicardie. Se ajunge la coma astmatică.

Etiologia de rău astmatic este dominată fie de infecția bronșică și întreruperea bruscă a unei corticoterapii, fie excesului de medicamente ce inhibă centrii respiratori, fie o stare psihică de criză, întîlnită în climacteriu, determină răul astmatic.

EXAMENE PARACLINICE — Pledează pentru astm bronșic, eozinofilia sanguină, prezența în spută a cristalelor Charcot-Leyden, germenii în spută. Ex. radiologic și bronhoscopia sînt utile pentru dg. diferențial. EKG prevestește instalarea cordului pulmonar cronic. Testele cutanate și imunologice sînt necesare precizării astmului alergic. Spirograma arată scăderea c. vitale, scăderea VEMS-ului.

DIAGNOSTICUL POZITIV — Se pune pe : anamneză, simptomatologie, ex. clinic și paraclinic.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se face cu :
— Edemul laringian ;
— Corpi străini în arborele traheobronșic ;
— Timus hiperplazic ;
— Tiroidă plonjantă ;
— Anevrism de aortă ;
— Cancer traheobronșic ;
— Adenopatie mediastinală ;
— Insuficiență ventriculară stîngă ;
— Emfizem pulmonar ;
— Bronșite acute și cronice.

COMPLICAȚII — Astmul bronșic se complică cu :
— Cordul pulmonar cronic ;
— Emfizemul pulmonar cronic ;
— Infecția bronșică ;
— Pneumotorax spontan ;
— Atelectazie pulmonară.

TRATAMENTUL — În criză : sedative-tranchilizante (diazepam 10 mg l. tb., miofilin comp. 0,10 g (peros) sau fiole de miofilin 0,24 g/fiolă intravenos (1.f.).

Teofilină supozitoare, eventual salbutamol 3 comp./zi, efedrină 5—15 cg/zi, eventual bronhodilatin 0,01 g/comp., (1—3 zi sublingual), eventual cașete cu prednison.

Rp. Prednison 3 mg ;
Teofilină 0,12 g ;
Ac. acetilsalicilic 0,20 g ;
Fenobarbital 0,03 g.

Pentru un cașet aa XX D-S. intern 1—2 cașete pe zi. Sau prednison 6 comprimate a 5 mg/zi ; antibiotice (tetraciclină 2 g/zi). Stările de rău



Scanned with OKEN Scanner

astmatic — necesită internare și administrarea de perfuzie ACTH 50—100 ui în 500 ml ser glucozat 5% sau hidrocortizon hemisuccinat zilnic 200—1 000 mg în 1 000 ml ser glucozat 5%. Se mai administrează :

— Antibiotice ;

— Oxigenoterapie ;

— Fluidificante ale secrețiilor bronșice ;

— Alcalinizarea plasmei prin administrarea soluției de bicarbonat de Na 0,3 M (egal cu 90 mEq de ion bicarbonic) ;

— Diuretice ;

— Insuficiență ventriculară — se tratează cu tonicardiace, sîngerare, aport redus de natriu.

Se suprimă factorul alergic. Dacă este astm alergic, se mai adaugă cromoglicatul disodic (inhibă reacția antigen-anticorp) 2—4 comp./zi.

Tratament hormonal se face cu estrogeni+progesteron+androgeni ; nu este specific pentru astm.

Atenție la corticoterapie — accelerează osteoporoza ; reactivează un diabet [3], un ulcer.

### 12.4.2. PLEUREZIA SINDROMULUI MEIGS

Este pleurezia chiliformă a tumorilor ovariene. Asocierea cu lichidul peritoneal și cu tumori ovariene (fibrom) dă sindromul Demons-Meigs. Tratamentul chirurgical cu extirparea tumorii rezolvă boala

### 12.4.3. EMFIZEMUL PULMONAR

Emfizemul femeii este difuz, cu distrugerea parțială a parenchimului pulmonar.

Tratamentul are în vedere eliminarea factorilor infecțioși (antibiotice, bronhodilatatoare, expectorante), exerciții de respirație, evitarea fumatului. Dacă există o participare cardiacă — se impun diuretice, digitală — Tratamentul se completează cu cure climaterice (Govora, Slănic-Moldova, Vatra Dornei).

## 12.5. TULBURĂRILE HEPATICE ȘI COLECISTICE

Se constată frecvent în climacteriu tulburări spastice ale vezicii biliare și ale sfincterului Oddi. Aceste tulburări beneficiază și de tratamentul progesterono-androgenic. Litiaza biliară este frecventă în climacteriu.

Toate aceste tulburări sînt date și de modificările hormonale și neurovegetative ale menopauzei.



Scanned with OKEN Scanner

## 12.5.1. LITIAZA BILIARĂ — COLESTEROLOZELE

Prin litiaza biliară se înțelege formarea de calculi în căile biliare, (vezică, căi biliare extrahepatice). Frecvența mare este la femei. Explicația diferenței între sexe este dată în primul rînd de compoziția bilei (mai crescută în substanțe solide la femei). La femei, estrogenii și progesteronul influențează contractilitatea vezicii biliare.

Menopauza prin modificările metabolice pe care le produce crește colesterolul și favorizează staza vezicală. Femeile fac frecvent calculi de colesterol. Dar, foarte puțini calculi biliari sînt puri. Ei conțin, de obicei, colesterol, bilirubinat de calciu, carbonat de calciu, palmitat de calciu. Mai pot conține azotită, clorură de natriu, acid palmitic, proteine, cupru, fier, magneziu. Structurile ce conțin calculi se modifică și ele (pereții vezicii biliare devin scleroși, ai coledocului se îngroașe etc.).

SIMPTOMATOLOGIE — 60—90% din calculii vezicii biliare sînt asimptomatici. Cea mai caracteristică manifestare este colica biliară, cu dureri mari în epigastru și sau hipocondu drept cu iradieri în umărul drept, dar uneori și retrosternal în hipocondru stîng, în coloana vertebrală toracală, în hipogastru, periombilical. Durerea este însoțită de anxietate, de grețuri și vărsături, poate apare febra, icter. Fenomenele digestive ca : gust amar, pirozis, regurgitații acide, preced, însoțesc și urmează colica biliară.

— Examenul obiectiv : evidențiază sensibilitatea crescută a hipocondrului drept, senzația de tensiune și apărare reflexă.

— Examenul radiologic pe gol poate evidenția calculii. În perioada de liniște, examenul radiologic cu substanțe de contrast pune în evidență obstrucția, comportamentul vezicii etc. Dozările de bilirubină în ser, transaminazele, fosfatazele alcaline, evidențiază prezența icterului mecanic eventual complicat cu cel hepatic.

DIAGNOSTICUL POZITIV — Se pune pe anamneză, examenul obiectiv, examenele radiologice și cele de laborator.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL — Se face cu :

— Colica renală ;
— Apendicita acută ;
— Ulcerul gastro-duodenal ;
— Pancreatita acută ;
— Cardiopatia ischemică ;
— Ocluzia arterei mezenterice ;
— Afecțiuni pleuro-pulmonare.

În absența colicii biliare, trebuie făcut diagnosticul diferențial al fenomenelor numite „dispeptice biliare" (gust amar, grețuri, dureri de intensitate mai mică etc.). Acum trebuie să excludem :

— Hernia hiatală ;
— Ulcerul gastroduodenal ;
— Diverticuloza duodenală ;
— Colopatia ;
— Prolapsul mucoasei pilorice ;
— Pleurita diafragmatică.



Scanned with OKEN Scanner

COMPLICAȚII — Pot apare :

— Colecistita cronică proces inflamator ce însoțește obligatoriu orice litiază ;

— Colecistita acută care poate determina abcese pericolecistice, abcese hepatice, colangita, empiemul vezicular, gangrena cu perforație și peritonită ;

— Hidropsul vezicular ;

— Fistula biliară ;

— Ileusul biliar ;

— Cancer vezical.

TRATAMENTUL — Se face profilaxia tulburărilor metabolice și se administrează o alimentație rațională. Pentru bolnav cu deficit de acizi biliari se administrează ac. chenodezoxicolic, 1—4 g/zi.

*Tratamentul medicamentos* — În colică biliară este nevoie de : repaus la pat, atropină subcutanat 1 mg sau 0,5 mg i.v., 20 ml xilină 1% intravenos. Eventual scobutil 10 mg intramuscular sau și miofilin 240 mg i.v. sau/și mialgin 100 mg i.m.

După liniștirea colicii în alimentația bolnavului nu se va da grăsimi, rîntașuri, sosuri. Se va da medicație antispastică pe cale orală și coleletice (Fiobilin, Colebil) în perioada nedureroasă. Curele hidrominerale cu ape bicarbonate, sînt binevenite. Eventual terapie de dizolvare a calculilor (acid chenodezoxicolic). Frecvența clinică a calculozei biliare cu deosebire în preajma menopauzei este mare (F.4/1.B), pentru ca după 70 de ani raportul între sexe să fie echilibrat. Dacă anticoncepționalele au dublat procentul morbidității colesterolozelor, în același timp au lămurit și unele aspecte de etiopatogenie. În marea majoritate, calculii au, așa cum am arătat, o componentă colesterolică. Estrogenii împiedică, pe de o parte, sinteza acizilor biliari din colesterolul „mamă" prin inhibiția enzimei cheie colesterin 1-alfa-hidroxilaza, iar, pe de altă parte, favorizează formarea esterilor de colesterină prin enzima colesterin-acetil-CoA transferază.

Este cunoscut că hormonii sexuali feminini antrenează o reducere a secrețiilor biliare, modifică permeabilitatea canalelor biliare. Hormonii estrogeni modifică bila hepatică crescînd raportul între acizii biliari dihidroxil/trihidroxili, ducînd la diminuarea puterii de solubilizare a bilei, la hipersaturarea acesteia cu colesterol, precum și la scăderea acidului chenodezoxicolic și la creșterea acidului colic. În consecință, dacă cantitatea de colesterol crește sau acizi biliari scad pot apare cristale de colesterină. Aceste cristale sînt incorporate în celule spumoase (histiocite) din lamina proprie veziculară și poate apare o colesteroloză difuză (vezicula fragă).

Dacă grăunțele de colesterol se depun de-a lungul traveelor de mucoasă hiperplazică, se realizează „colesteroloza reticulară". Dacă unul din grăunții de colesterol astfel formați se dezvoltă predominant dă naștere unui polip de colesterol ce se poate detașa constituind nucleul viitorului calcul.

Creșterea colesterolului în bilă este favorizată de obezitate (frecventă în menopauză), de diareea iradiatelor, de by-passurile intestinale, de tratamentul cu clofibrat.



Scanned with OKEN Scanner

Calculii de bilirubinat de Calciu se formează atît în veziculă cît și pe căile biliare. Precipitarea sărurilor de calciu este favorizată de betaglicuronidaza bacteriană. Terapia evită alimentele grase, prăjite, sosurile, ouăle, ciocolata, alunele, alimentele conservate, vînatul, brînzeturile fermentate, va trebui să conțină o cantitate suficientă de proteine și glucide. Fructele și legumele combat constipația. Medicația antispastică, coleretică (Fiobilin, Colebil) și cea cu ape bicarbonatat-sodice sînt binevenite așa cum am mai arătat, uneori se impune tratament chirurgical [2 ; 3 ; 4].

### 12.5.2. COLECISTOZELE NELITIAZICE

Cuprind următoarele forme clinice : dischineziile biliare, diverticuloze intramurale vezicale, colecistoza cu imagini lacunare (papiloame), colecistoza cu stenoză oddiană benignă. Acest grup constituie peste 10% din indicațiile colecistectomiei. Vîrful de morbiditate este peste 45 de ani. Se constată o serie de modificări degenerative hiperplazice ale pereților vezicali care se încarcă și cu colesterol.

Apar frecvent în menopauză, dar nu sînt specifice ei, sînt, de fapt, o acumulare de-a lungul vieții cu manifestări în menopauză, cînd tulburările neuroendocrine ale acestei perioade le pune în evidență, deoarece hormonii estrogeni influențează atît structura căilor biliare, dar și motilitatea și contractilitatea lor. Clinic se manifestă foarte variat. De fapt, ele însumează manifestările diskinetice ale suferinței biliare.

### 12.5.3. COLECISTITELE ACUTE

Sînt determinate, în cea mai mare parte, de prezența calculilor care ajung să blocheze vezica biliară. Datorită stazei se produce infecția. Bolnava va primi analgetice, antispastice, antibiotice. Terapia medicamentoasă însă nu trebuie prelungită.

Dacă simptomatologia nu cedează sau în cazurile cu perforație, gangrenă sau empiem intervenția chirurgicală se impune. Dacă bolnava se liniștește cu dietă hidrică și medicamentos, se caută eventualele cauze mecanice ce au determinat simptomatologia.

### 12.5.4. COLECISTITA CRONICĂ

Este, în cea mai mare parte, condiționată de prezența calculilor. Simptomatologia este de tip biliar (dureri, grețuri, vărsături, gust amar, irascibilitate). Necesită regim igieno-dietetic cu alimente slabe. Se evită ouăle, cremele, ciocolata, mezelurile, etc. Se administrează antispastice. Eventual tratament chirurgical.



Scanned with OKEN Scanner

### 12.5.5. CIROZA HEPATICĂ

Boala apare la femei cu incidență mai mare în menopauză și este influențată nefavorabil de tulburările endocrine ale menopauzei. Forma cea mai frecventă este ciroza, urmare a hepatitei epidemice, dar se întîlnesc și ciroze toxice. Forma anatomo-clinică dominantă este ciroza Laënnec.

Simptomul icteric predomină, de asemenea, femeile prezintă frecvent depresiune psihică sau irascibilitate. Frecvent se întîlnesc diatezele hemoragice. Tratamentul etiologic vizează cauza bolii (suprimarea alcoolului, corectarea alimentației, tratamentul hepatitei cronice).

Tratamentul patogenic se intrică cu cel etiologic. Dieta alimentară va fi bogată în proteine, vitamine, glucide. Medicația va consta în substanțe anabolizante, vitamine, antiinflamatoare, imunosupresive, diuretice, uneori tratament chirurgical.

## 12.6. PATOLOGIA TUBULUI DIGESTIV

### 12.6.1. ESOFAGUL SCLERODERMIC

Este o boală rară, întîlnită la femei în menopauză. Examenul radiologic arată modificări ale mucoasei, în sensul unei subțieri a ei, și o hipotonie a segmentului inferior esofagian. Astfel undele peristaltice în această porțiune dispar, tonusul sfincterian se reduce. Bolnava este palidă, irascibilă, prezintă disfagie [4].

### 12.6.2. HERNIA HIATALĂ

Întîlnită frecvent în menopauză la femeile obeze, multipare. Simptomele sînt : durerea, pirozisul, vărsăturile, disfagia. Atenție la diagnosticul diferențial cu angina de piept, colica biliară, ulcerul gastroduodenal, pancreatita. Tratamentul constă în evitarea supradistensiei abdominale, prin mese mici cu alimente ce nu fermentează. Se va combate aciditatea gastrică și anemia.

### 12.6.3. ENTEROPATIA PANCREATICĂ

Degradarea pancreasului în cadrul unor boli pancreatice duce la un sindrom enteropatic frecvent în menopauză. Se manifestă, în general, cu diaree. Accelerarea peristaltică determină maldigestie și malabsorbție.

Bolnavul acuză dureri, diaree, oboseală, anxietate, fobie față de cancer. Diagnosticul pozitiv îl pune anamneza, simptomatologia, examenul obiectiv, clinic, examenul radiologic, coprocultura, explorările func-



Scanned with OKEN Scanner

ționale privind digestia și absorbția lipidelor, glucidelor, proteinelor. Se fac dozări enzimatice pancreatice. Tratamentul se referă la cauzele și tulburările existente. Va consta în : repaus la pat, reechilibrare neurovegetativă, alimentație rațională, cu alimente ușor digerabile, vitamine, fier, enzime, antispastice.

### 12.6.4. DISCHINEZIA RECTALĂ

Constipația rectală (Hurst) este o tulburare a reflexului de defecare. Se știe că actul defecației este un act reflex condiționat de intricări nervoase, psihice, hormonale. La menopauză există, uneori, tulburări complexe (prolapsuri genitale, rectale, urinare, tulburări neuro-vegetative, hormonale). Toate acestea fac ca bolnava să nu aibă senzația de chemare la scaun. Staza locală determină inflamația. Atenție la tumorile rectale sau alte afecțiuni. Tratamentul constă în reeducarea intestinului, întărirea musculaturii abdominale prin mersul pe jos și gimnastică, alimentație cu alimente ce conțin celuloză. Regimul alimentar nu reprezintă o însușire de restricție. Ratia va cuprinde principii alimentare în cantitate suficientă în raport cu necesitățile organismului. Se vor folosi cît mai puține medicamente (supozitoare cu glicerină, microclismele uleioase, rar laxative) [4].

## 12.7. PATOLOGIA PERITONEULUI

### 12.7.1. PERITONITA BILIARĂ

Este rară ca boală dar cu incidența crescută în menopauză. Frecvența colelitiazei face ca boala să fie dată de stază, infecție, de o perforație unică a vezicii.

Obiectiv, abdomenul este de foarte multe ori areactiv cu multe incertitudini și prognosticul e grav.

Tratamentul constă în reechilibrare hidroelectrolitică, metabolică, antibiotice, intervenție chirurgicală [4].

### 12.7.2. SINDROMUL DE TORSIUNE

Cea mai frecventă este torsiunea de tumori ovariene. Sindromul clinic este al abdomenului acut cu dureri, grețuri, vărsături; tahicardie, pînă la starea de șoc.

Tabloul clinic implică intervenția operatorie. Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu exudatele peritoneale, apendicita, cistopielita, sarcina extrauterină, piosalpinxul. Tușeul rectal se impune [4].



Scanned with OKEN Scanner

### 12.7.3. ASCITA. DEMONS—MEIGS

Frecventă în menopauză, poate fi luată ca un sindrom al neoplaziei ovariene. Este de fapt vorba de un fibrom ovarian însoțit de ascită și hidrotorax. Se consideră că în producerea ascitei ar fi implicat epiteliul germinativ (fibromul uterin nu produce ascită).

Hidrotoraxul ar fi datorită persistenței canalului pleuro-peritoneal sau datorită unei permeabilități limfatice. Tratamentul constă în extirparea chirurgicală, după care lichidul dispare.

### 12.7.4. ASCITA SERO-SANGHINOLENTĂ

Este dată tot de patologie tumorală benignă sau malignă ovariană (tumori vegetante de ovar, chisturile papilare). De cele mai multe ori, lichidul ascitic este serosanghinolent. Endometrioza peritoneală poate da ascită, 90% din ascitele menopauzei sînt de natură genitală. De obicei, chirurgia le rezolvă.

### 12.7.5. ASCITA GELATINIFORMĂ

Atunci cînd un chist mucoid ovarian perforează sau un chist dermoid sau mucocelul apendicular se realizează o peritonită gelatiniformă. Se constată leziunea de organ, vegetațiile peritoneale și revărsatul peritoneal.

Deși afecțiunea este cotată benignă, ea are o evoluție lentă, progresivă, cașectizantă, ducînd la moarte. Tratamentul este chirurgical.

### 12.7.6. MIXOMUL

Abdomenul este deformat prin prezența tumorii retroperitoneale. Tumora este localizată în mezoul sigmei. Este o tumoră recidivantă dificil de operat [4].

### 12.7.7. PERIVISCERITELE

Se manifestă cu oboseală fizică, subfebrilitate, migrenă, dureri capricioase. Orientarea diagnosticului o face radiologia. Tratamentul este antialgic, antiinflamator.

### 12.7.8. PERIVISCERITA RECTOSIGMOIDIANĂ

Apare în cazul anexitei și parametritei și invers în cadrul rectosigmoiditei apar parametrite. Quenu a descris la menopauză o pericolită în afecțiunile salpingiene stîngi. Tratamentul este antiinflamator [4].



Scanned with OKEN Scanner

### 12.7.9. VISCEROPTOZA

Frecventă în climacterium datorită laxității sistemelor de suspensie și susținere, datorită lipsei hormonale, nașterilor repetate, simptomatologia este foarte variată. Tratamentul este, în general, medicamentos (antialgice, antispastice, sedative) rar chirurgical.

## 12.8. PATOLOGIA RENOURINARĂ

În postmenopauză diminuă forțele imunologice locale și apar frecvent infecții ale căilor urinare.

Cistitele, trigonitele, uretritele, pielitele sînt frecvente și cedează la tratamentul antiinflamator și hormonal. Atenție la corectarea prolapsurilor genitale, rectale, uretrale.

### 12.8.1. GLOMERULOSCLEROZA DIABETICĂ

Afectarea renală ține de fapt de durata diabetului și de aceea incidența este crescută în climacterium. Histopatologic se observă o depunere hialină capilară.

Implicit, funcțiile renale se afectează treptat pînă la insuficiență renală acută. Tratamentul se referă la diabet și la tratamentul insuficienței renale apărute [4, 3].

## 12.9. PATOLOGIA SÎNGELUI ȘI SISTEMULUI RETICULO-HISTIOCITAR

### 12.9.1. CLORANEMIA ACHILICĂ

Este o anemie care survine la femei în menopauză. Predomină tulburările dispeptice cu balonări, tulburări trofice, gastrice, aclorhidrie cu atrofie gastrică.

Patogenia apelează la tulburările hormonale dar nu demonstrează logic cauza. Tratamentul cere înlăturarea cauzei, administrarea de vit. B. 12, B. 6 ; acid folic, fier, proteine.

### 12.9.2. ANEMIA POSTHEMORAGICĂ

Este frecventă datorită menometroragiilor. Este o anemie ce se tratează cu fier, vitamine, sînge [3 ; 4].



Scanned with OKEN Scanner

### 12.9.3. POLIGLOBULIA TUMORILOR OVARIENE

Asocierea poliglobulinei la tumorile ovariene și uterine este cunoscută (poliglobulia din mioamele uterine, din luteoamele de ovar). Creșterea s-ar datora secreției tumorale de „Eritroid stimulating factor" cu implicații pe eritropoetina renală. Fenomenele dispar după ablația chirurgicală a tumorii.

### 12.9.4. PATOLOGIA SISTEMULUI RETICULOENDOTELIAL

Boala Briell Symmers este descrisă ca un sindrom splenoadenic cu incidență crescută în menopauză. Se caracterizează prin apariția adenopatiei laterocervicale nedureroase cu stare generală bună, dar cu splenomegalie. Evoluția este benignă lungă.

## 12.10. TULBURĂRILE NEUROPSIHICE

O mică parte din femeile intrate în climacteriu sînt obsedate de pierderea feminității, de frica îmbătrînirii, de pierderea valorii personale, de sentimentul inutilității. Am arătat că aceste fenomene depind de educație și se întîlnesc rar în societatea noastră. Totuși, sînt cazuri la care se observă o diminuare a concentrării, o instabilitate psihică, emotivitate accentuată, delir erotic, delir melancolic, mistic, tulburări psiho-sexuale (scăderea marcată sau exagerarea apetitului sexual), apar tulburări de caracter, psihoze.

Psihozele nu sînt specifice însă menopauzei, sînt sindroame prezente și înaintea menopauzei, dar iau un caracter particular în perioada climacterică.

Se constată frecvența psihozelor melancolice cu tristețe profundă, anxietate, astenie, insomnii, idei de culpabilitate, tulburări cenestezice, delir hipocondric, refuz de alimentație, pusee obsesionale fobice, delir halucinant, preocupări hipocondrice.

Aspectul acestora depinde de teren. De multe ori, se vindecă fără tratament. Cîteodată, evoluția este lungă cu perioade de ameliorare și necesită tratament. Apar, frecvent, tulburările de caracter.

Activitatea intensă este brusc urmată de o depresiune, cefalee. Exuberanței îi urmeaează tristețea. Joaké descrie o activitate de tip hipomaniacal, o cochetărie inadecvată. Femeia se entuziasmează repede de o ideie nouă.

Cîteodată, după 25—30 de ani de viață conjugală, insinuează că mariajul ei a fost o eroare degradantă. Sînt femei ce evoluează din lumea lor spre un univers creat prin imaginația lor. Apar și reacții de agresiune, autoritarism.



Scanned with OKEN Scanner

Estrogenii nu vindecă psihozele. Ele fac obiectivul clinicilor de psihiatrie. Mai apar în menopauză cu o frecvență mare.

— Cistitele acute ;
— Trigonitele ;
— Ectropionul uretral ;
— Incontinența de urină ;
— Prolapsul genital ;
— Neoplasmul ;
— Afecțiuni dermatologice.

Mucoasa urinară suferă modificări prin lipsa estrogenilor pînă la atrofia ei cu tulburările urinare adecvate.

## 12.11. INCONTINENȚA URINARĂ DE EFORT

Prin incontinența urinară funcțională se înțelege pierderea involuntară de urină, cauzată de modificarea bruscă a presiunii intraabdominale în timpul efortului (rîs, tuse, modificarea poziției corpului).

FRECVENȚĂ — Este variată după diverși autori : 5—6% dintre toate femeile adulte (De Witt Pettit 1962) ; 20% din femeile cu suferință genitală (Käser 1961). Pierderi mici involuntare de urină ce nu necesită intervenții întîlnim la 80% din femei (Benson).

FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA — Micțiunea este un act complex care implică aparatul urinar, integritatea căilor reflexe și controlul strict făcut de etajele nervoase superioare. Continența urinară este asigurată de prezența unui echilibru între presiunea intravezicală și intrauretrală. Acest echilibru este asigurat de musculatura uretrei și a vezicii, angulația vezico-uretrală, (în mod normal se formează un unghi uretro-vezical posterior obtuz 90—120°), de o bogată rețea venoasă periuretrală, de fixitatea la osul pubian a colului vezicii și a uretrei prin ligamentele vezico-pubiene, ligamentul arcuat pubouretral, fascia pubocervicală, mușchii striați pubo-coccigieni, mușchiul transvers profund, mușchii bulbocavernoși, ridicătorii anali. Fibre din acești mușchi se intrică cu fibrele musculo-conjunctive ale uretrei. Mușchii striați amintiți iau parte la formarea aparatului sfincterian extern implicat major în continența vezicii.

În momentul în care presiunea din vezică crește (300 ml urină), reflex datorită receptorilor vezicali se contractă detrusorul. Fibrele detrusorului care trec la uretră și îi formează sfincterul intern se scurtează și se deschide orificiul intern al uretrei, urina ajunsă în uretra superioară, crește senzația de micțiune, reflex planșeul muscular pelviperineal se relaxează, și sfincterul extern se deschide, baza vezicii și colul vezical coboară datorită relaxării musculaturii pleviperineale, unghiul uretro-vezical posterior dispare (vezicalizarea uretrei), are loc micțiunea. După micțiune, musculatura striată pelvi-perineală se contractă, se ridică planșeul perineal și colul vezicii. Se reface unghiul uretro-vezical, musculatura sfincterului intern își reia tonusul, detrusorul se relaxează reflex.



Scanned with OKEN Scanner

Studiile radiologice cu substanțe opace au arătat că dacă femeia este invitată să întrerupă spontan voluntar micțiunea substanța opacă se oprește la limita dintre treimea medie și cea caudală a uretrei, marcată anatomic de transversul profund și de ridicătorul anal. Dacă cerem femeii să tușească modificările observate în micțiunea spontană se repetă, la început, pentru ca intrarea imediată în joc a contracțiilor mușchilor pelvi-perineali să împiedice pierderea urinei .La altă categorie de femei, în timpul efortului baza vezicii și colul se deplasează în jos, dar buzele colului vezical rămîn închise datorită tonusului uretral juxtavezical crescut față de tonusul vezical, creșterea dată și de contracția mușchilor pelviperineali.

În timpul efortului în condiții patologice se produce o incontinență de urină la efort. Gradul incontinenței depinde de relaxarea țesuturilor ce susțin colul vezical în contact cu osul pubian și în ultima instanță de musculatura intrinsecă a vezicii urinare și uretrei, musculatura pelviperineală. Iată cum se produce incontinența urinară de efort.

— Fie buza posterioară singură a uretrei se deplasează spre înapoi deschizînd larg colul vezical, eventualitatea cînd buza anterioară a colului este fixată la pube prin pierderea elasticității structurilor pubo-vezico-uretrale, fie datorită deficiențelor mușchilor ce susțin în efort buza posterioară a colului vezical.

— Întreaga regiune cervico-uretrală se deplasează mult în jos în timpul efortului, colul vezical se află acum în afara cavității abdominale sub ridicătorii anali și forțele de contenție nu se mai echilibrează (presiunea uretrală scade sub presiunea vezicală). Aceasta se produce cînd există o deficiență a planșeului pelvi-perineal, respectiv un prolaps urogenital. Există prolapsuri genitale fără incontinență de urină, iar în prolapsul genital total incontinența este înlocuită uneori cu retenția de urină, acestea depind de gradul modificărilor topografice structurale și funcționale locale care se implică în fiziologia micțiunii. Cistocelul poate produce o dezechilibrare a unghiului inferior vezico-uretral și favorizează scurgerea de urină. Tipul de prolaps uretro-vezical asociat, cel mai des, cu incontinența de urină la efort este descensul vertical. O altă formă de descens uretro-vezical este descensul rotator, care coexistă cu insuficiența urinară în numai 15% din cazuri, vezica suferă o rotație caudal dorsală, orificiul uretral intern se găsește la un nivel mai ridicat decît fundul vezicii și scapă de efectul presiunii urostatice.

ETIOLOGIA :

— Traumatismele obstetricale ;

— Factorii trofici (hormonali, vitaminici, deficiență în menopauză) ;

— Intervenții chirurgicale (plastii perineale, vindecate deficitar) ;

— Leziuni ale sistemului nervos (tabes, tumori, scleroza multiplă, spina bifidă) ;

— Factori psihici (fond emoțional) ;

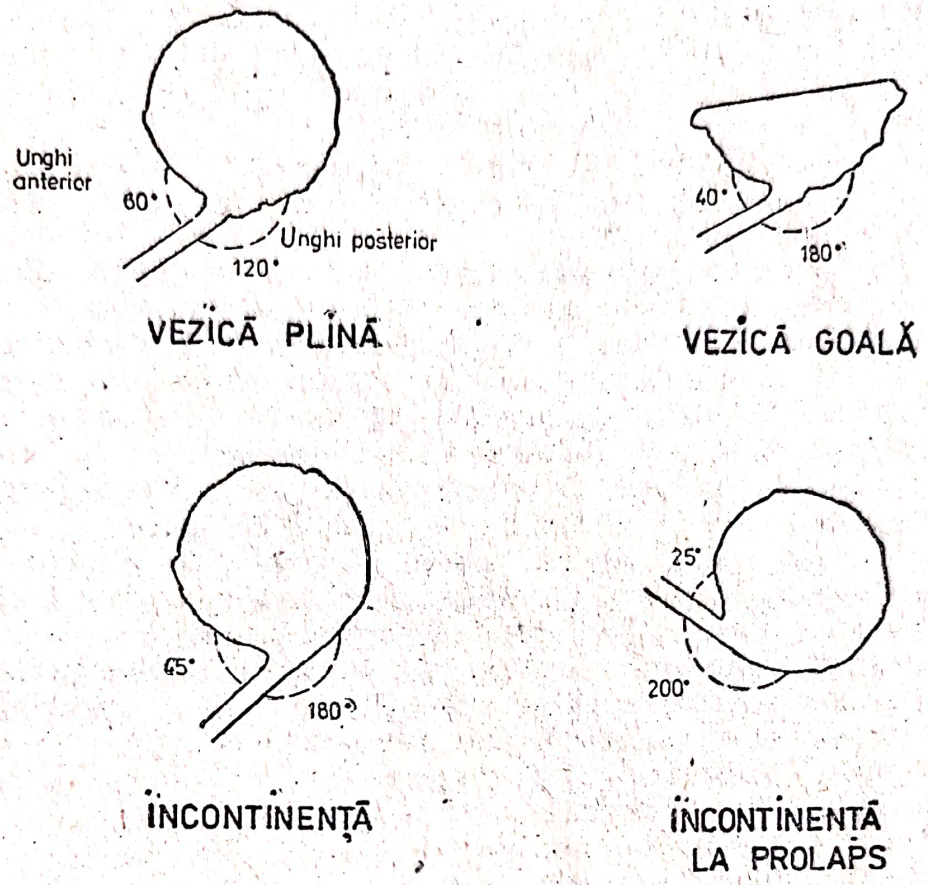
— Malformații congenitale în zona respectivă.

] asociați la tulburările trofice

SIMPTOMATOLOGIE — pierderea involuntară de urină și nedureroasă în timpul efortului (mersului, tusei, strănutului etc.), este simptomul major, poate unic.



Scanned with OKEN Scanner




*Gig.* 27. Unghiul vezico-uretral normal și în incontinența urinară.

Houston împarte bolnavele cu incontinență în :

— Nulipare în menopauză, la care, datorită lipsei estrogenilor și senescenței, se produce atrofia structurilor musculo-aponevrotice de suport ;

— Nulipare cu beanță congenitală a orificiului intern uretral ;

— Multipare fără descens uterin și vaginal sau ureteral vezical ;

— Multipare cu cistorectocel și descens uterin.

DIAGNOSTICUL POZITIV — Se pune pe anamneză și este de primă importanță. Se va evidenția împrejurarea de apariția a I.U. (rîs, tuse etc.) simptomele ei, intervențiile chirurgicale existente în trecut, vîrsta bolnavei.

*Examenul ginecologic* — Va evidenția gradul prolapsului genital, modificările organelor interne și externe, tumorile pelvine, forța mușchilor pubococcigieni. Punînd femeia să tușească evidențiem prolapsul genital eventual asociat cu incotinența de urină. Dacă vezica este plină incontinența se produce în timpul tusei.

*Testul Bonney* — Cu două degete introduse în vagin se ridică regiunea colului vezical îndărătul simfizei pubiene și se solicită bolnavei un efort de tuse. Dacă incontinența nu se produce arată că vindecarea ei este posibilă prin ridicarea chirurgicală a colului vezical.

*Examenul neurologic* — Urmărește excluderea afecțiunilor nervoase (tabes, scleroza multiplă, tumori medulare, mielite, afecțiuni psihice).



Scanned with OKEN Scanner

*Examenul urologic* — (Uretroscopia, cistoscopia) poate evidenția anomalii ale uretrei și vezicii. Cistometria precizează presiunea intravezicală, funcționalitatea sfincterelor (în incontinență pierderea de urină apare la o presiune de 80 ml apă, normal 150 ml apă).

*Examenul radiologic* — Cistografia micțională de față și profil este utilă pentru a stabili tipul incontinenței în raport cu mărimea unghiului posterior uretro-vezical.

Se mai fac : uretrocistografia laterală anteroposterioară, cinefluorografia, evidențiind astfel coborîrea vezicii și colului vezical la efort.

*Examene complementare* — Testul Narik. Pacienta așezată în poziție ginecologică i se umple vezica cu ser fiziologic amestecat cu albastru metilen (300 ml), pierderea de urină la efortul de tuse sau ortostatism evidențiată prin pătarea torșonului de vată arată prezența incontinenței. Examenele de laborator, ca : Ex. urină, urocultură, Addis, hemoleucogramă, examenul citologic Babeș Papanicolau, RBW. glicemia, uree sanguină, sînt necesare și în vederea actului chirurgical. De reținut că prolapsul uterin poate masca o incontinență urinară potențială (fie uterul sprijină joncțiunea uretro-vezicală, fie că vezica prolabată și ea cu uterul închide unghiul posterior uretro-vezical). După cura chirurgicală poate apare incontinența urinară. Diagnosticul diferențial — Se elimină :

— Pierderea de urină prin fistule uretro-vaginale ;
— Polakiuria, disuria din infecția urinară ;
— Tulburările neurologice ;
— Tumorile pelvine compresive ;
— Malformații majore vezico-uretrale ;
— Pierderea postmicțională de urină (diverticul uretral).

TRATAMENTUL — Trebuie să ținem cont de factorii determinanți ; În legătură cu aceștia, insuficiența urinară la efort poate fi :

— Congenitală ;
— Obstetricală (traumatismele travaliului) ;
— După menopauză (carență hormonală) ;
— Iatrogenă (după operații) ;
— Asociată cu prolaps ;
— Dată de fistule uretro-genitale și de afecțiuni neurologice.

*Profilactic*, se recomandă :

— Gimnastica mușchilor pelviperineali ;
— Evitarea traumatismelor obstetricale cu sutura perineului corectă ;
— Combaterea din timp a insuficiențelor hormonale.

*Curativ*. În mod conservator se recomandă gimnastica planșeului pelviperineal la bolnavele cu incontinență de urină fără leziuni anatomo-clinice ale aparatului de ancorare și susținere a colului. Pacientele sînt instruite să-și contracte voluntar de 2—3 ori pe zi musculatura pelviperineală. Dacă incontinența a apărut în menopauză se recomandă — hormonoterapie (ovule vaginale cu 0,5 mg Dietilstilbestrol), vitamine, acidifiante ale urinii. Fizioterapia este bine a fi încercată.

*Tratamentul chirurgical* — Dă cele mai bune rezultate deși recidivele sînt frecvente (30%). Există trei căi de abordare : vaginală, abdominală și abdomino-vaginală.



Scanned with OKEN Scanner

— Calea vaginală — Urmărește reducerea prolapsului anterior și crearea unui suport al colului vezical. Printre acestea colporafia anterioară și colpoperineorafia posterioară clasică sînt frecvent folosite. Ca susținere se folosește plicaturarea țesuturilor juxtauretrale (Marion), fascia Halban, sutura bulbocavernoșilor (Martius) pe linia mediană, interpoziția vezico-vaginală a uterului (Wertheim Schauta), sutura ridicătorilor anali, proteze cu corpi străini (Goldberger).

— Operațiile abdominale — Urmăresc suspendarea colului vezical, ca operația Marshall Marchetti-Krantz ce constă în fixarea țesuturilor latero-uretrale la țesutul fibros retropubian+ventrofixația vezicii. Operația Burch în care fața anterioară a vaginului e fixată la ligamentele Cooper. Operații care fixează peretele vaginal la periostul simfizei, histeropiramidalopexia Aburel.

— Operațiile abdomino-vaginale urmăresc suspendarea indirectă a regiunii uretro-vezicală cu ajutorul materialelor plastice (tergal, nylon) sau cu bandelete naturale, care trecute pe sub uretră suspendă colul vezical și îl atîrnă la peretele abdominal (uretropexia D. Alessandrescu, operația Goebel — Stoeckel — Frangenheim), ultima folosește lambouri din drepții abdominali, operația Huguier ce susține întreaga vezică cu un hamac de tergal pe care îl fixeaeză la promontoriu. Cura concomitentă a prolapsului genital este obligatorie. În practică, în incontinența urinară cu uretrocistocel se recurge la colporafie anterioară cu uretroplastie Kelly, sau Crossen sau la uretrocistopexia Marshall Marchetti Krantz. În incontinențele recidivate procedeul Burch dă rezultate mai bune.

Totdeauna, însă, tratamentul chirurgical va avea în vedere următoarele :

— De a face cura prolapsului ;

— De a crea un punct fix prin ridicarea și fixarea colului vezical ;

— De a reconstitui unghiul posterior uretro-vezical [12 ; 13 ; 14].

## 12.12. PROLAPSUL GENITAL

Denumirea de prolaps uterin a fost înlocuită cu cea de prolaps genital care include toate formele clinice produse de descensul uterului și al pereților vaginali.

Totdeauna prolapsul uterin se însoțește și de prolapsul vaginal (căderea pereților vaginului). Se întîlnesc, însă, prolapsuri vaginale fără prolaps uterin.

După cum uterul este mai mult sau mai puțin coborît se disting trei grade de prolaps :

— Gradul I, cînd uterul coboară dar colul uterin rămîne în vagin deasupra inelului vulvo-vaginal ;

— Gradul II, cînd colul se prezintă între labiile mari ale vulvei ;

— Gradul III, cînd uterul este ieșit în întregime în afara vulvei și vaginul este întors ca un deget de mănușe.



Scanned with OKEN Scanner

Prolapsul vaginal se exteriorizează clinic astfel :

— Prolapsul peretelui vaginal anterior (colpocel anterior), cu cistocel sau/și uretrocel (cînd prolabează și vezica sau/și uretra) ;

— Prolapsul peretelui vaginal posterior (colpocel posterior) cu rectocel (cînd prolabează și peretele rectal) ;

— Prolapsul peretelui anterior și posterior vaginal (colpocel anterior și posterior) cu cistorectocel (prolabează și vezica urinară și rectul) ;

— Prolapsul bolții vaginale după histerectomie. Combinînd noțiunile putem vorbi de :

— Prolapsul genital de gr. I, în care vulva este beantă, peretele anterior vaginal apar ca o tumoră ce crește la efort, tumora cuprinde vezica ce prolabează, colul e coborît în vagin deasupra orificiului vulvar. Uneori, prolabează și peretele vaginal posterior, urmat de prolabarea peretelui rectal (cistorectocel).

— Prolapsul genital de gr. II, uterul cade din ce în ce mai mult antrenat de pereții vaginali, colul apare la vulvă între labiile mari. Se constată trei tumori, cistocelul, rectocelul și între ele colul uterin, colul tracționat se lungește, apar tulburări circulatorii locale.

— Prolapsul genital de gr. III, cînd pereții vaginali sînt complet inversați și uterul atîrnă între coapse.

ETIOLOGIE — Prolapsul genital este o afecțiune a femeilor în vîrstă dar se întîlnește și la femei tinere. Nașterile repetate ce determină dilacerări și rupturi la nivelul structurilor de susținere și suspensie ale uterului, explică frecvența prolapsului la multipare.

La femeile în vîrstă se mai adaugă și starea distrofică a țesuturilor determinate în parte de carențele hormonale.

Insuficiența congenitală a țesuturilor de susținere și suspensie poate explica prolapsul la tinere nulipare.

Unele situații congenitale ca vaginul scurt, adîncimea anormală a Douglasului, retroversia uterină, insuficiența și patologia țesutului conjunctiv pelvin, favorizează instalarea prolapsului.

Efortul fizic (tusea) prin creșterea presiunii intraabdominale favorizează apariția prolapsului genital.

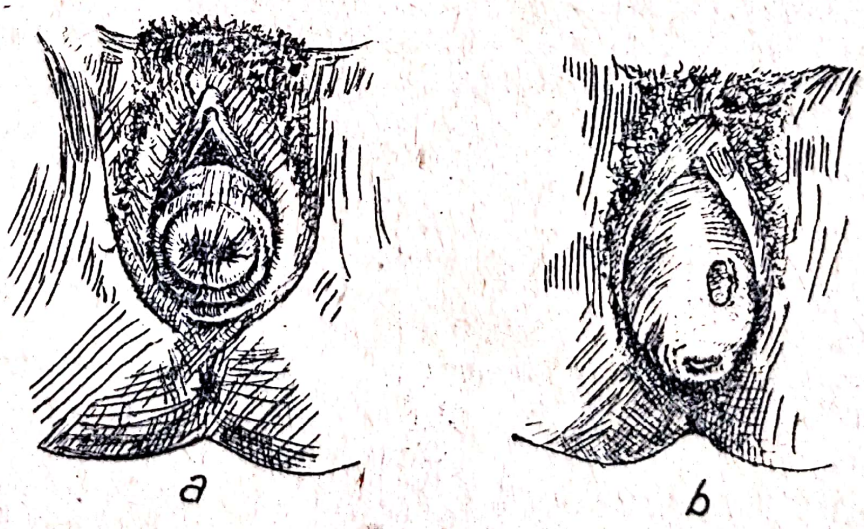



*Fig. 28.* Prolapsul genital.



Scanned with OKEN Scanner

ETIOPATOGENIA — În mod normal, uterul este menținut în poziția sa de către un aparat de suspensie și fixare format din ligamentele utero-sacrate, ligamentele rotunde, ligamentele largi și peritoneul pelvian, dar mai ales de un aparat de susținere format din planșeul vagino-perineal (mușchi, aponevroze, fascii).

Atîta timp cît aceste elemente sînt anatomic și funcțional normale, prolapsul nu se produce. Cînd ele devin insuficiente (în special planșeul pelvi-perineal), atunci pereții vaginali și uterul alunecă în jos izolat sau asociat mai mult sau mai puțin, în funcție de gradul de alterare al acestor elemente. În mod normal, uterul formează cu axul vaginului un unghi deschis înainte, colul este aproape perpendicular pe axul vaginului. Dacă se produce o retroversie uterină, cele două axe (uter-vagin) tind să coincidă, uterul se așează în continuarea vaginului.

Presiunea abdominală împinge uterul în jos ca un piston. În timpul descensului uterin este tracționat vaginul și colul. Vaginul se desfășoară iar colul se alungește și hipertrofiază. Prolapsul pe care-l întîlnim la virgine este datorat slăbirii constituționale a elementelor de suspensie și susținere și retroversiei uterine congenitale. Prolapsul femeilor adulte este un prolaps obstetrical, produs prin dilacerări și rupturi la naștere. Prolapsul femeilor în vîrstă este dat de insuficiența globală a elementelor de suspensie și susținere ce au suferit traumatisme la naștere și sînt lipsite acum de suportul hormonal estrogenic. Prolapsul după histerectomii se datorește alterării profunde a elementelor de susținere și suspensie în urma actului chirurgical.

SIMPTOMATOLOGIA — Bolnava acuză o senzație de jenă, disconfort, apăsare și tracțiune în pelvis. Are tulburări de micțiune ca polakiurie, disurie, incontinență urinară la efort sau retenție de urină, în prolapsuri vechi apar semne de infecție urinară. Constipația și leucoreea sînt de obicei frecvente cît și neplăcerile în viața sexuală.

EXAMENUL GENITAL — Arată la inspecție vulva larg deschisă, perineul îngust (distanța vulvă-anus micșorată), uneori cicatricea veche perineală. La efortul de tuse se exteriorizează la vulvă bombînd o formațiune tumorală ce crește la efort. Ea poate fi peretele vaginal anterior (colpocel anterior de obicei cu cistocel), fie peretele vaginal posterior (colpocel posterior de obicei cu rectocel), sau ambii pereți vaginali. Dacă prolapsul este de gradul II, colul apare la vulvă, iar dacă este de gradul III, uterul cu pereții vaginului coboară în întregime în afara vulvei. Mucoasa vaginului prolabată este subțire cu pliuri șterse. Colul apare hipertrofiat și alungit uneori cu leziuni pe el. Dacă prolapsul este total, se pot observa pe uter sau vagin plăgi datorate contactului îndelungat al acestor elemente cu coapsele sau lenjeria (plăgi de decubit). La examenul cu valvele se evidențiază organele coborîte, starea colului, aspectul mucoasei vaginale (de obicei atrofic), prezența leucoreei. Se recoltează pentru examenul bacterilogic și citologic. La tactul vaginal combinat cu palparea abdominală se explorează poziția uterului, mărirea lui, lungimea colului, troficitatea pereților vaginali. Se verifică clinic chinga ridicătorilor anali, țesuturile din parametre (sînt sau nu atrofice). Tactul rectal verifică valoarea nodulului central al perineului. Se constată prezența/absența incontinenței de urină la efort. Examenul fizic general constată unele tare organice.



Scanned with OKEN Scanner

EXAMENELE PARACLINICE : histerometria, histerografia, apreciază lungimea colului și starea cavității uterine ; uretrocistografia apreciază gradul cistocelului asociat și mărimea unghiului uretro-vezical ; colpocistograma pune în evidență ansamblul modificărilor în statica uterului și a vezicii uterine ; frotiul citologic, biopsia de endometru dau relații despre starea mucoasei uterine. Proba Addis, urocultura, examenul de urină, ureea sanguină și urinară, hemoleucograma, glicemia și celelalte examene de laborator sînt necesare în vederea actului operator.

DIAGNOSTICUL — de prolaps, cît și gradul de descens, se pune pe examenul clinic.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL — Se face cu : tumorile vulvare solide sau chistice, tumorile periuretrale, diverticulul uretral, prolapsul uretral, uretrocelul izolat, polipul cervical, alungirea hipertrofică a colului, inversiunea uterină, hemoroizi, prolaps rectal, elitrocel, tumori vezicale, tumori rectale.

EVOLUȚIA — De la început are o evoluție progresivă, și în raport de diverși factori (vîrstă, teren etc.), ajunge la prolaps total. Pot apare tulburări de golire a vezicii și rectului fapt ce poate duce la infecție renală și rectală.

Încarcerarea uterului, ulcerația mucoasei vaginale sau cervicale cît și alungirea colului sînt complicații frecvente ale prolapsului genital.

TRATAMENTUL — cel profilactic se referă la măsurile ce trebuie luate privind asistența la naștere (sutura cu atenție a perineului), la tehnica de executare a histerectomiilor și pexiilor uterine.

Tratamentul curativ este chirurgical. Procedeele chirurgicale pentru rezolvarea prolapsului genital sînt multiple, ceea ce dovedește că sînt imperfecte. Ele trebuie să țină seama de vîrsta bolnavei, starea ei de sănătate, gradul prolapsului, asocierea incontinenței sau a retenției de urină, de alte boli asociate, de experiența medicului.

Tratamentul operator urmărește să repună la locul lor organele prolabate și să reconstituie mijloacele lor de orientare, suspensie și susținere. Cura prolapsului genital se execută fie numai pe cale vaginală, fie pe cale combinată vagino-abdominală. Operațiile urmăresc să realizeze în prolapsul genital de gradul I și II : reducerea cistocelului și realizarea unei bune susțineri a colului vezical prin colporafia anterioară ; reconstituirea chingii ridicătorilor anali și plastia perineului prin colpoperineorafie posterioară.

Lezinile asociate se corectează (colul alungit și hipertrofiat se amputează, retroversia uterină se rezolvă prin pexie pe cale abdominală).

În prolapsul de gradul III la femeile în vîrstă se poate face histerectomia pe cale vaginală cu reconstituirea înaltă a perineului sau cloazonarea vaginului, operația numită colpocleizis, sau cloazonarea vulvei, operația Kohr. În prolapsul de boltă vaginală, după histerectomie totală se recurge la vaginopexie la ligamentele Cooper sau la discul lombosacrat. La femeile în vîrstă cu tare organice care nu suportă o intervenție chirurgicală se recomandă folosirea de pesare — inele de cauciuc care obturează vaginul și suspendă uterul. Produc ulcerații și infecții vaginale frecvent. Se schimbă și se dezinfectează la 7—10 zile [12 ; 13 ; 14].



Scanned with OKEN Scanner

## 12.13. PATOLOGIA MALIGNĂ ÎN CLIMACTERIU

Din analiza statistică a populației pe țară (M.S.) [1] rezultă că patologia malignă însumează o morbiditate de 0,16%, cu indice mai crescut în urban.

Această patologie este mult mai frecventă și mai variată la sexul masculin, dar prin afectarea tumorală uterogenitală și a glandelor mamare, femeia inversează indicele de morbiditate în defavoarea sa.

*TABELUL 9*

**Indicele de frecvență a diferitelor localizări viscerale maligne la cele două sexe** (după O. Costăchel)

| Forme și localizări | | Procente | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Total | Masculin | Feminin |
| 1 | | 2 | 3 | 4 |
| | Total tumori maligne | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| I. | Sistem nervos | 3,94 | 5,97 | 2,68 |
| | 1. encefal | 3,38 | 5,18 | 2,27 |
| | 2. măduva spinării | 0,47 | 0,67 | 0,34 |
| | 3. meninge | 0,05 | 0,08 | 0,03 |
| | 4. nervii periferici | 0,04 | 0,04 | 0,05 |
| II. | Fosele nazale, sinusuri, ureche | 0,51 | 1,06 | 0,16 |
| III. | Cavitate bucală | 1,47 | 2,33 | 0,93 |
| | 1. limbă | 0,50 | 0,98 | 0,20 |
| | 2. glande salivare | 0,49 | 0,62 | 0,41 |
| | 3. alte localizări | 0,47 | 0,73 | 0,32 |
| IV. | Faringe | 0,82 | 1,38 | 0,47 |
| | 1. amigdale, văl palatin | 0,17 | 0,28 | 0,10 |
| | 2. nazofaringe | 0,37 | 0,52 | 0,27 |
| | 3. orofaringe; laringe | 0,17 | 0,38 | 0,05 |
| | 4. alte localizări | 0,11 | 0,20 | 0,05 |
| V. | Laringe, trahee superioară | 1,91 | 4,19 | 0,49 |
| VI. | Bronhii, plămîn, pleură, trahee | 3,17 | 6,42 | 1,15 |
| VII. | Tiroidă, paratiroide | 0,54 | 0,38 | 0,64 |
| VIII. | Aparat digestiv | 22,80 | 34,05 | 15,83 |
| | 1. esofag | 0,56 | 1,14 | 0,20 |
| | 2. stomac | 12,09 | 20,00 | 7,17 |
| | 3. rect, sigmoid | 2,65 | 3,24 | 2,28 |
| | 4. alte localizări | 2,49 | 2,84 | 2,28 |
| | 5. ficat, căi biliare | 3,74 | 4,87 | 3,04 |
| | 6. pancreas | 1,20 | 1,87 | 0,78 |
| | 7. alte localizări | 0,09 | 0,10 | 0,08 |
| IX. | Aparat urinar | 2,42 | 4,24 | 1,29 |
| | 1. uretră | 0,06 | 0,05 | 0,07 |
| | 2. vezică | 1,49 | 3,00 | 0,55 |
| | 3. rinichi | 0,85 | 1,17 | 0,65 |
| | 4. alte localizări | 0,02 | 0,03 | 0,01 |
| X. | Piele și orificii cutaneo-mucoase | 10,30 | 16,32 | 6,55 |
| XI. | Aparat locomotor și susținere | 3,17 | 4,63 | 2,26 |
| XII. | Boli maligne de sistem | 4,88 | 7,76 | 3,09 |
| | 1. leucemii și aleucemii | 1,61 | 2,32 | 1,16 |
| | 2. limfogranulomatoza malignă | 1,07 | 1,72 | 0,66 |
| | 3. limfosarcom | 0,86 | 1,49 | 0,47 |
| | 4. reticulosarcom | 0,22 | 0,38 | 0,12 |
| | 5. reticulolimfosarcom | 0,05 | 0,09 | 0,03 |
| | 6. endotelioreticulosarcom | 0,03 | 0,07 | 0,01 |
| | 7. mielom | 0,06 | 0,10 | 0,03 |



Scanned with OKEN Scanner

*TABELUL 9* (continuoare)

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| XIII. Sîn | 8,18 | 0,98 | 12,67 |
| XIV. Organe genitale feminine | 29,15 | — | 47,30 |
| 1. col uterin | 17,88 | — | 29,02 |
| 2. corp uterin | 1,39 | — | 2,25 |
| 3. col și corp uterin | 6,99 | — | 11,35 |
| 4. ovar | 1,90 | — | 3,08 |
| 5. vagin | 0,47 | — | 0,76 |
| 6. vulvă și meat urinar | 0,38 | — | 0,61 |
| 7. alte localizări | 0,14 | — | 0,22 |

Carcinomul tubului digestiv este predominent la bărbați, dar este prezent și la femei. După 40 de ani se localizează mai ales pe colon și după 60 de ani predomină pe rect.

Tumorile maligne conjunctive ale tubului digestiv sînt rare la femei, predomină la bărbați, în jurul vîrstei de 50 de ani.

— Carcinomul pancreatic — este întîlnit cel mai frecvent între 40—60 de ani ;

— Carcinoamele vezicii biliare — sînt semnalate mai frecvent între 50—70 de ani ;

— Carcinomul hepatic — predomină la bărbați. Raportul este de 4—6/1 în favoarea acestora. Vîrsta frecventă de apariție între 40—60 ani ;

— Carcinomul renal — are vîrsta preferată 50—60 de ani ;

— Sarcomul renal — apare între 21—30 de ani în proporție de 33%, între 40—60 de ani în proporție de 55% ;

— Carcinomul vezicii urinare, fără preferință de vîrstă predomină totuși în a 2-a parte a vieții (cu interesarea decadei V—VI).

— Carcinomul bronhopulmonar — este întîlnit după 50 de ani predominent la sexul masculin ;

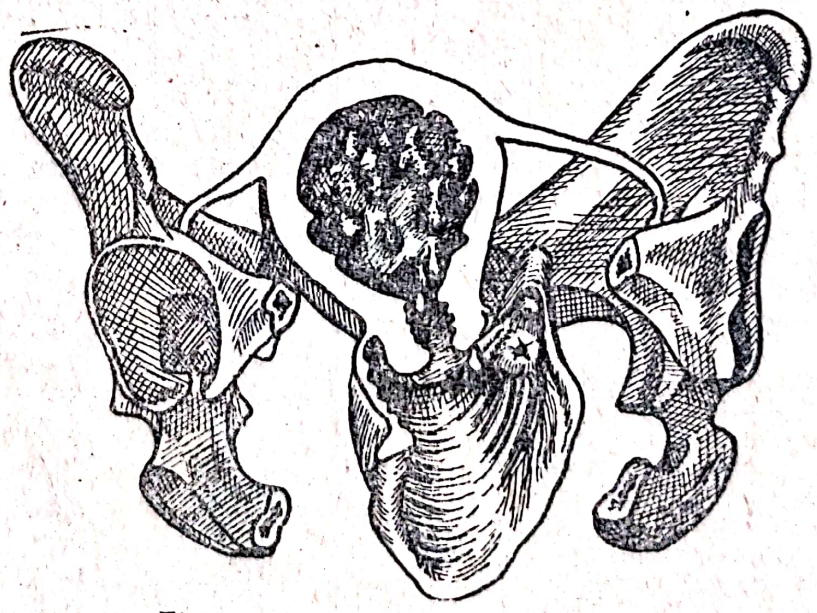


*Fig. 29.* Cancerul endometrial.

— Osteosarcomul predomină la vîrste tinere 10—25 de ani, rar este întîlnit în menopauză. De asemenea, reticulo-sarcomul predomină între 35—40 ani. Tumorile genitale (ovariene, uterine, salpingiene) predomină după 45 de ani, dar se întîlnesc destul de des și la vîrste mai tinere.

Protecția relativă a femeii pentru unele boli ca leucemiile, limfoamele s-ar baza pe genele imunoreglatoare legate de cromozomul X.

Ansamblul procesului carcinogenetic depinde de foarte mulți factori. Există totuși ceva particular pentru femeie. Hormonii steroizi au efecte tumorigene și antitumorigene.

Dozările lor în perioada de precancer demonstrează modificarea lor, de asemenea ovariectomia crește potențialitățile de cancerizare a unor structuri (corticosuprarenala etc.).

Dozarea estrogenilor și androgenilor urinari au demonstrat o creștere a transformării androgenelor în estrogeni în cancer de sîn precum și prezența unor substanțe foarte cancerigene cum ar fi D — acvilena (în urină).

Metoda de suprimare chirurgicală a unor glande ce controlează producția de hormoni sexuali precum și blocarea farmacologică a acestora (tamoxifen) au corespondent major pe evoluția bolii neoplazice și subliniază încă o dată implicarea hormonală în cancerogeneză. Se știe că estrogenii sînt capabili să stimuleze incorporarea de aminoacizi în proteinele unor organe, stimulează formarea de acizi nucleici dar toate acestea echilibrat. Acțiunea nefrenantă a estrogenilor poate duce la carcinogeneză. Riesco după implantarea de estradiol la cobai a obținut după 550 de zile adenocarcinom uterin.

Estrogenii potențează și acțiunea unor factori ca razele X în determinarea leucemiilor. Organele cele mai receptoare pentru estrogeni sînt uterul și sînul, dar ele nu sînt singurele ce conțin receptori estrogenici. Se consideră că și ficatul, plămînii, creierul ar deține, astfel, de receptori. Acesta ar implica extinderea alertei și asupra acestor organe.

Pe linia intricării hormonale cu „risc" oncogen se înscriu obezele, nuliparele, femeile cu disfuncții primitive hormonale.

În general, în timpul vieții secrețiile hormonale sînt echilibrate iar acțiunea lor oncogenă este anihilată în echilibrul hormonal și metabolic. Atenția trebuie atrasă de anumite stări (menopauza) unde apar dezechilibre și alertă.

În menopauză pericolul este al tratamentului hormonal fără control strict. Mai nou este demonstrat că estrogenii cresc indicele de mitoze limfocitare și se implică în sistemul imunocompetent.

Sigur că frecvența mare a neoplasmelor la această vîrstă ține de o multitudine de factori ci nu numai de schimbările neurohormonale caracteristice menopauzei [4].

## BIBLIOGRAFIE


1. Alessandrescu, D.: Climacteriul în practica medicală. În: Revista Obstetrică-Ginecologie. No. 1, pg. 1, 1984.
2. Bernard, A.: *The menopause*. Editure Masson, Paris, 1980.
3. Bruckner, I.: *Medicina internă*. Editura Medicală, București, 1980.
4. Băltăceanu, O.: *Patologia medicală la femei*. Editura Medicală, București, 1983.




Scanned with OKEN Scanner

5. Benson, M. D.: *Current Obstetric Gynecologic Diagnosis Treatment.* Eds. Medical Toronto, California, 1980.
6. Beard, Ry.: *The menopause.* Eds. MTP Press Ltd., Publications, Lancaster, England, 1976.
7. Chiricuță, I.: *Cancerul sînului.* Editura „Dacia", Cluj-Napoca, 1978.
8. Chiricuță, I.: *Cancerul colului uterin.* Editura „Dacia", Cluj-Napoca, 1972.
9. Dumitru, M.: *Geriatrie.* Editura Medicală, București, 1982.
10. Deshons, M.: *La menopause et ses troubles.* Editure Pierre Geofraix, Paris, 1956.
11. Melvin, L.: *Progresse in Gynecology.* Eds. Grune et Sttraton, San Francisco, 1975.
12. Proca, E.: *Patologie Chirurgicală, vol.* 7. Editura Medicală, București, 1982.
13. Cernea, M.; Rîcă, N.: *Ginecologie.* Reprografia Universității Craiova, 1981.
14. Sîrbu, P.: *Chirurgia ginecologică.* Editura Medicală, București, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 13

# ASPECTE ALE CHIRURGIEI GINECOLOGICE LA FEMEILE ÎN POSTMENOPAUZĂ

Chirurgia ginecologică la femeile în climacteriu cuprinde două mari tipuri de operație.

*Operații de necesitate* — în general pentru cancere de vulvă, vagin, col, uter, trompe, ovare, accidente traumatice, metroragii neexplicate și nestăpînite, sau pentru tumori benigne ale organelor genitale externe și interne complicate sau cu tendința de a se complica (fibromioame uterine ce evoluează, tumori ovariene benigne cu potențial de evoluție malign, leziuni ale colului uterin, vulvei, vaginului cu potențial de evoluție malign).

*Operații plastice și reparatorii* — pentru tratamentul chirurgical al prolapsului genital și al incontinenței de urină la efort, primare sau recidivate.

Dacă prima categorie, cea a operațiilor de necesitate, cere chirurgului ginecolog, medicului internist și de anestezie și reanimare un efort deosebit în ceea ce privește pregătirea bolnavei, anestezia, tehnica chirurgicală, îngrijirea pre și post operatorie cea mai adecvată, cea de-a doua categorie suscită încă discuții în ceea ce privește necesitatea intervenției chirurgicale.

Profesorul Robert spunea că niciodată o femeie în vîrstă nu va muri din cauza prolapsului genital, dar că după o operație chiar simplă pot să apară decese. Tot profesorul Robert spunea despre locul histerectomiei vaginale în prolaps că „trebuie ca în materie de prolaps genital să faci un efort să n-o faci, și dacă o faci trebuie un chirurg care să știe s-o facă, care are dorința și talentul de a o face dar nu în așa fel încît să vrei să treacă o cămilă prin urechile acului".

Desigur, lucrurile privite așa pot dertua, dar este absolută nevoie de un discernămînt competent și în echipă în indicația unei astfel de operații.

În chirurgia femeilor în vîrstă se vor avea în vedere următoarele :

— Rezistența mai scăzută a femeilor în postmenopauză la agresiunea chirurgicală ;

— Prezența frecventă a tulburărilor trofice ale tractului genital ;

— Incidența mai frecventă în postmenopauză a bolilor cardio-vasculare (ateroscleroza și HTA), a bolilor pulmonare (astmul bronșic, emfizemul pulmonar), a tulburărilor de coagulare (hipercoagulabilitatea sanguină) a tulburărilor metabolice (hiperlipemia), a deficitului glandelor endocrine, toate acestea fac ca actul chirurgical să fie urmat uneori de complicații. Troficitatea țesuturilor genitale fiind scăzută, apărarea locală este deficitară, vindecarea se face mai lent și dificil.



Scanned with OKEN Scanner

Înaintea oricărei intervenții chirurgicale la femeile în climacteriu se impune necesitatea unui examen complet clinic și paraclinic a tuturor sistemelor și organelor.

Dacă se hotărește intervenția și, bineînțeles, timpul permite, se vor corecta toate tulburările cardio-vasculare, pulmonare, renale, metabolice sau se vor ameliora major. Se va îmbunătăți prin tratament local și general troficitatea țesuturilor genitale.

— Intraoperator este necesară o judicioasă echilibrare hidroelectrolitică, acidobazică, metabolică, iar tehnica operatorie va fi tehnica cea mai bine stăpînită care să aibă o eficiență maximă cu cel mai mic risc.

— Anestezia va fi aceea care permite o maximă eficiență și cel mai mic risc.

— Mobilizarea precoce a bolnavelor postoperator, utilizarea anticoagulantelor, anabolizantelor, a unei alimentații adecvate scad complicațiile postoperatorii.

— Nu se va uita că dispunem de pesare și de tratamente locale ce pot ameliora major suferința unei bolnave cu prolaps genital, evitînd astfel o operație riscantă.

— Deoarece prolapsul genital este și o boală de involuție, bolnava avînd în acest sens o predispoziție, operația prea precoce riscă să fie inutilă.

— Chirurgia prolapsului genital și al incontinenței de urină la efort este oarecum dificilă și nu este radicală totdeauna.

— Nu se vor opera de prolaps genital bolnavele ce nu acuză tulburări și care prezintă și un teren deficitar.

— Nu toate tulburările acuzate de bolnavă se datoresc prolapsului genital sau incontinenței de urină la efort.

— Se preferă în operațiile pentru prolaps genital și incontinență urinară la efort calea vaginală și abdomino-vaginală și tehnica care utilizează țesuturile pacientei.

— Procedeul operator și anestezia vor fi adaptate fiecărui caz în parte.

— Tipul de operație va ține cont de teren, de vîrsta bolnavei, dorința și necesitatea bolnavei de a-și conserva viața sexuală, de gradul și varietatea prolapsului genital, de asocierea acestuia cu incontinența de urină, de natura altor leziuni asociate.

— Atenție, după pexiile uterine, închideți Douglasul, faceți suspensia bontului uterin și vaginal după histerectomii, păstrați inserția ligamentelor cardinale la bolta vaginului, terminați operațiile plastice și reparatorii cu refacerea perineului.

— Există o patologie a femeilor operate de prolaps genital și incontinență de urină la efort, uneori mai penibilă decît prolapsul ca atare.

— Operăm pe un diagnostic sigur și pe un prognostic aproape sigur.



Scanned with OKEN Scanner

— Operăm mai sigur cînd urina este sterilă, vaginul este curat și cu un grad de troficitate, cînd bolnava este echilibrată hemodinamic, electrolitic, metabolic.

— Nu facem operații plastice și reparatorii dacă prognosticul bolnavei nu este favorabil. În acest caz, preferăm medicația și pesarele.

## BIBLIOGRAFIE


1. Robert, G. H.: *Nouveau traité de technique chirurgicale*, Editure Masson, Paris, 1973.
2. Te Linde's: *Operative Gynecology*, Eds. J. B., Lippincott Company, Toronto, 1977.
3. Sîrbu, P.: *Chirurgia ginecologică*, Editura Medicală, București, 1981.




Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 14

# CLIMACTERIUL MASCULIN (ADROPAUZA)

Îmbătrînirea se definește ca un proces de involuție biologică, care se manifestă încă de la începutul vieții și care constă în involuție lentă și inevitabilă a diferitelor funcțiuni ale organismului.

Debutul andropauzei se situează în jurul vîrstei de 50—70 de ani, se continuă lent pe o perioadă lungă. Andropauza se anunță prin manifestări neurovegetative dintre cele mai variate (tahicardie oscilații tensionale, valuri de căldură, transpirații abundente, cefalee, prurit, dureri anginoase, insomnie sau somnolență), de scurtă durată și nu necesită un tratament prelungit.

## 14.1. TESTICULUL ȘI GLANDELE SEXUALE ACCESORII

În cursul vieții organele genitale suferă un proces discret de involuție. Involuția severă a fost descrisă în cazurile patologice de testicul atrofic senil (Spangaro).

Modificările morfopatologice sînt minime și se constată o hipotonie scrotală, hipotonie și minimă micșorare a volumului testiculelor. Diminuă reflexele cremasteriene. Testiculul nu suferă variații mari și scade în greutate cu 3,5 g peste 75 de ani.

HISTOLOGIA TESTICULULUI — Modificările testiculului la bătrîni sînt discrete față de adultul tînăr. Se constată unele modificări la nivelul tubilor (fibroză tubulară), leziuni ce influențează spermatogeneza. De asemenea, se observă modificări aterosclerotice.

Chiar leziunile constatate la bătrîni nu sînt puse în întregime pe seama vîrstei, intervin și factori toxici, traumatici, infecțioși ce au acționat de-a lungul vieții. Spermatogeneza se menține timp îndelungat în parametrii normali. Se constată o reducere a 3-Beta hidroxisteroiddehidrogenaza enzimă implicată în steroidogeneză și o scădere a enzimelor legate de aspectele metabolice de reînnoire a celulelor. La vîrste înaintate scad și enzimele legate de transformarea 17-hidroxiprogesteronului în androsteron și a pregnenolonului în DEA.

VEZICULELE SEMINALE — Se modifică după 80 de ani cînd se constată scăderea fructozei și fosfatazei alcaline în plasma seminală.

PROSTATA — Modificările histologice apar în jurul vîrstei de 70 de ani, cînd se observă leziuni de fibroză musculară, atrofia acinilor și micșorarea activității secretorii. Se constată o reducere a activității acidului citric și a fosfatazelor acide. Prostata este o glandă al cărei volum și greutate, raportate la greutatea corpului, crește tot timpul vieții.

SPERMATOGENEZA ȘI FERTILITATEA — Bărbatul poate fi fertil la vîrste înaintate (80—90 ani). S-a încercat să se coreleze frecvența feți-

lor născuți malformați cu vîrsta înaintată. Datele clinice nu sînt concludente, deși se crede că vîrsta prea înaintată influențează bagajul genetic al celulelor germinale. Este posibil să existe diferențe calitative între morfologia spermei la vîrstnici și la tineri, dar tehnicile actuale nu le depistează.

HORMONII STEROIZI SEXUALI — Scăderea hormonilor steroizi sexuali la bărbați în vîrstă a fost semnalată de mult : Androgenii urinari au un vîrf maxim de secreție între 30—40 de ani, iar valorile minime între 80—90 de ani.

Steroizii 17. C.S. și 17 OH CS scad și ei cu vîrsta. S-au înregistrat reduceri ale 17 CS cu 50% la 80 de ani față de 30 de ani.

După 40 de ani scad și valorile androsteronului și DEA, de asemenea scade raportul A/E (androsteron/etiocolanolon), dar aceste scăderi devin semnificative după 70 de ani.

Datele experimentale, deși susțin scăderea funcției androgene în raport cu înaintarea în vîrstă, nu sînt foarte concludente. Dozarea 17 C.S. urinari nu apreciază întocmai funcția testiculară deoarece o mare parte a lor provin din corticosuprarenală. Dozările testosteronului în plasmă și urină arată o reducere nesemnificativă la vîrste de 50—60 de ani. Scade semnificativ după 80—90 de ani.

Valorile testosteronului plasmatic se situează între 0,18—0,5 μg/100 ml la 60—80 ani iar testosteronul urinar are valori între 21,6—61,5 μg/24 ore, la aceeași vîrstă concentrația este net superioară față de femei.

Dozările pe perioade de vîrste au arătat că producția zilnică este de 5 mg/zi la bătrînîi și 6—7 mg/zi la tineri. Sînt discuții în care se relevă că secreția scade la vîrste înaintate dar scade și utilizarea, de aceea valorile nu scad în plasmă. Dar datele în acest sens nu sînt convingătoare.

Mai modificați par androstendionul și DEA la vîrstele de 70 de ani, și explicația ar fi că scăderea lor nu se datorește scăderii secreției ci unor anomalii metabolice de degradare. Probele de stimulare-frenare demonstrează că la vîrste înaintate adaptabilitatea de răspuns se modifică față de adultul tînăr. Producția de estrogeni este foarte puțin influențată de vîrstă. Au fost semnalate modificări ale raportului între $E_2/E_1$ ; $E_1/E$ totali, (raport ce scade la bătrîni), de asemenea, s-a observat o creștere semnificativă a lui $E_3$. Este admisă și conversia periferică a testosteronului în estrogeni. Îmbătrînirea are efect și pe producția de progesteron. Metaboliții acestuia scad cu înaintarea în vîrstă.

— Hormonii hipofizari gonadotropi — Aparent funcția hipofizară rămîne conservată pînă la bătrînețe valorile gonadotropilor rămîn în limite normale sau cresc puțin.

## 14.2. CLIMACTERIUL VIRIL

Ca și femeile, bărbații trec printr-o perioadă de profunde transformări metabolice, psihice, morfologice, endocrine perioadă numită andropauză.

Între andropauză și menopauză sînt însă diferențe majore. În timp ce menopauza se caracterizează prin oprirea menstruației și încetarea funcției reproductive, involuția organelor genitale, la andropauză nu

apare, nici involuția sexuală nici dispariția spermatogenezei, nici involuții majore a secrețiilor hormonale. Andropauza se instalează tardiv, cu aproximativ 10 ani mai tîrziu ca menopauza. Mulți autori o situeaează la o vîrstă de peste 60 de ani (Harek), iar alți în limite foarte largi 50—70 ani (Miliman). Manifestările clinice ale andropauzei sînt minime, bărbații devin mai anxioși, tahicardici, cu variații tensionale.

Aceste tulburări sînt de scurtă durată și se remit la sedative. În ceea ce privește andropauza virilă, se constată o diminuare a libidoului, o rărire a frecvenței raporturilor sexuale, erecțiile sînt dificile și sperma are un volum redus.

— Satisfacția sexuală — Orgasmul este diminuat — Actul sexual este uneori dificil, trăirea lui fără intensitate, dorința sexuală scade.

Acestea sînt manifestări în andropauza tardivă și nu sînt constante. Barelli, examinînd 263 de bărbați între 42 și 92 ani, a constatat următoarele :

— Apetitul sexual scade cu vîrsta între 45—50 de ani, libidoul se menține în 68% din cazuri, iar după 60 de ani în 38%.

— Erecțiile matinale se răresc și scad pînă la dispariție cu timpul.

— Poluțiile nocturne, prezente într-o proporție de 20% între 45 și 60 de ani, scad la 5% în jurul vîrstei de 60 de ani.

— Ejacularea rapidă este deseori primul simptom al climacteriului viril și însoțește erecțiile slabe și incomplete. Autorii Masters și Johnson au cercetat relațiile sexuale a 39 de bărbați între 51 și 89 de ani, din care 19 între 51 și 60 de ani, 14 între 61 și 70 de ani, 7 între 71 și 80 de ani și 2 între 81 și 90 de ani.

Deși numărul cazurilor studiate este mic, autorii ajung la următoarele concluzii :

În timp ce bărbatul tînăr în timpul fazei de excitații eficiente intră în erecție rapid în 3—5 secunde, pentru un bărbat de peste 50 de ani este necesar un timp dublu sau triplu. Cu cît bărbatul este mai în vîrstă, erecția completă a penisului apare mai lent, indiferent de tehnica stimulativă utilizată. Odată obținută această erecție, se menține adesea prelungit pînă ajunge la ejaculație.

Aceasta reflectă o reducere a intensității răspunsului sexual inerent procesului de îmbătrînire. În situația în care bărbatul de peste 60 de ani a atins erecția completă și apoi o pierde, fără ejaculație, revenirea erecției devine o problemă dificilă, indiferent dacă continuă să fie supus aceluiași factor stimulator.

Capacitatea și activitatea sexuală a bărbatului în vîrstă variază de la un subiect la altul și de la o dată la alta pentru același individ, fiind influențate negativ de unele infirmități fizice, acute sau cronice sau de unele condiții sociale.

Factorul cel mai important în menținerea unui comportament sexual eficace al bărbatului în vîrstă este acela ca el să fi fost obișnuit să aibă raporturi sexuale de o frecvență regulată, atît în cursul vieții adulte, cît și pe măsură ce înaintează în vîrstă. Dacă frecvența este menținută la un anumit ritm, bărbații în vîrstă sînt capabili, de obicei, să-și continue o viață sexuală pînă peste 70 de ani. Ritmul sexual la vîrstnici și la bătrîni este mai bun la bărbații căsătoriți decît la văduvi. La ultimii, interesul



Scanned with OKEN Scanner

sexual, deși se menține, nu este destul de puternic pentru a-l determina să-și caute o parteneră. Observațiile clinice dovedesc că, la vîrste egale, bărbații sînt mai activi decît femeile și că indivizii sănătoși cu sexualitate puternică în trecut continuă să aibă relații sexuale pînă la o vîrstă înaintată, paralel cu o stare generală bună fizică și intelectuală.

La hipogonadici, declinul sexual este mai intens, manifestările de climacteriu putînd apare precoce chiar la 40 de ani.

Slăbirea timpurie a potenței sexuale apare, de asemenea, în afecțiuni sau situații care scad rezistența organismului : diabet zaharat, arterioscleroză, hipertensiune arterială, după prostatectomie, exces de tutun sau alcool.

Manifestările sexuale ale bărbatului în vîrstă merită mai multă atenție din partea clinicienilor. Există puține studii efectuate pe bătrîni, problemele sexuale sînt considerate ca manifestări minore ale procesului de îmbătrînire, deși pentru individ ele pot avea importanță deosebită. După vîrsta de 65—70 de ani puțini sînt cei care mai consultă medicul pentru tulburări sexuale și doar siliți de împrejurări : nepotrivire de vîrstă între parteneri sau cînd libidoul este exgerat, devenind o preocupare cu caracter obsesiv.

Bărbații în perioada de involuție se obișnuiesc cu greu sau de loc cu ideea pierderii virilității. Scăderea intensității vieții sexuale este, fără îndoială, un fenomen natural al procesului de îmbătrînire, dar aceasta nu înseamnă nicidecum pierderea tensiunii emoționale erotice sau dispariția cerințelor sexuale care pot dăinui vreme îndelungată.

De obicei, medicii trec cu ușurință peste rolul pe care sexualitatea îl are în viața individului și peste atitudinea pe care trebuie să o adopte cei din jur, față de preocupările sexuale ale vîrstnicului.

Tratamentul andropauzei constă în administrarea unei medicații echilibrate a sistemului nervos și vegetativ : sedative, tranchilizante, deconectante, anxiolitice, antidepresive la care se adaugă Testosteron (25 mg pe fiolă) o injecție la 2—3 zile sau preparate hormonale retard Testolent (1 fiolă în injecții i.m. la 14 zile) sau Androtardyl (200 mg) sau Sterandryl (100 mg) o fiolă pe lună, în injecții i.m. Acest tratament dă uneori rezultate spectaculoase, alteori este ineficace și se administrează numai la nevoie.

## BIBLIOGRAFIE


1. Arseni, C. : *Endocrino-Neurochirurgie.* Editura Medicală, București, 1981.
2. Kent, J. : Androgens in normal and pathological Condition. In : Exc. Med. No. 1, pg. 31, 1966.
3. Milcu, M. : *Andrologie clinică.* Editura Academiei R.S.R., București, 1970.
4. Postelnicu, D. : *Posibilitățile și limitele endocrinologiei.* Editura Academiei R.S.R., București, 1973.
5. Stoica, T. : *Sexologie* — Editura Medicală, București, 1972.
6. Tămaș, V. : *Hormonii și funcțiile lor biochimice.* Editura „Ceres", București, 1977.


Scanned with OKEN Scanner

# DICȚIONAR SUMAR DE TERMENI ȘI ABREVIAȚII CU UZ INTERNAȚIONAL ÎN ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICĂ

## A

ACTH=adrenocorticotrophic Hormone=hormonul adrenocorticotrof, corticotrofina.
ARC=Arcuatus=nucleul arcuat
ATP=adenozintrifosfat
AMP=adenozinmonofosfat
ADN=acid dezoxiribonucleic
ARN=acid ribonucleic
$ARN_m$=acid ribonucleic mesager
$ARN_r$=acid ribonucleic ribozomal
$ARN_t$=acid ribonucleic de transfer
ADN-NTF=acid dezoxiribonucleic nucleotid transferaza
A=androstendiona
A jeun=pe nemîncate, dimineața

## B

BIG=mare
BEI=butanol extractible iodine=iod extractibil prin butanol

## C

CRF=Corticotrophine Releasing Factor=factorul de eliberare al corticotrofinei
CSR=corticosuprarenala
CAMP=ciclic-adenozin-monophosfat
CGMP=ciclic guanozin-monophosfat
CBG=Cortisone Binding Globuline=globulina de legare a cortizonului, transcortina
CS=cetosteroizi
COMT=catecol-0-metiltransferaza
CaBP=Calcium Binding Proteine=proteina de legare a calciului
CaS=calciu sanguin
CaU=calciu urinar
CIP=clearance al fosforului

## D

DIT=diiodtirozina
DXM=dexametazona
DHA=dehidroepiandrosterona



Scanned with OKEN Scanner

Down-Regulation=blocaj
DOPA=dioxiphenilalanina
DHT=dihidrotestosterona
Doc=dezoxicorticosteron

**E**

ETR=Effective Thyroxine-Ratio=rata efectivă de tiroxină
($E_1$)=estrona
$E_2$=estradiol
$E_3$=estriol
ET=estrogeni totali (E)
Emg=electromiograma
EKg=electrocardiograma

**F**

FSH=Follicle Stimulating Hormone=hormonul de stimulare foliculară, gonadotrofina A, gonadostimulina A, prolan A
FSH-RF=Follicle Stimulating Hormone Releasing Factor=factorul de eliberare a hormonului de stimulare foliculară
FEED-BACK=efect de retrostimulare, retroacțiune
$FT_4$=Free Thyroxine=tiroxina liberă
$FT_3$=Free Triiodthyronine=triiodtironina liberă

**G**

GH=Growth Hormone (=STH)=hormonul de creștere, somatotrofina
GS=genă structurală
GR=genă reglatoare

**H**

Half-Life=timp de înjumătățire, dispariție dintr-un anumit sistem
HMG=Human Menopausal Gonadotrophine=gonadotrofina umană de la femei menopauzate
HCG=Human Chorionic Gonadotrophine=gonadotrofine umane choriale
HIGH-RESPONDER=cu răspuns înalt
HPL=Hormon Placentar Lactogen=somatomamotrofina placentară
5 HT=5-hidroxitriptamina (serotonina)
5 HIAA=5-hidroxi-indol-acetic-acid



Scanned with OKEN Scanner

**I**

I.U.D.=Intra Uterine Device=dispozitiv intrauterin (sterilet)
ICSH=Intestiţial Cell Stimulating Hormone=hormonul de stimulare a celulelor interstiţiale, gonadotrofina B (LH)
IA=indice acidofil
IK=indice kariopicnotic (I.P.)

**L**

LH=Luteinising Hormone=hormonul de luteinizare, gonadotrofina B, gonadostimulina B, prolan B.
LH-RF=Luteinising Hormone Releasing Factor=factorul de eliberare a hormonului luteinizant
LTH=Luteotrophic Hormone=luteotrofina
LPH=Lipotrophic Hormone=hormonul lipotrop
LATS=Long Acting Thyroide Stimuline=stimulina L cu efect de durată a tiroidei
Low-Responder=cu răspuns scăzut
L-DOPA=levo-dioxi-phenilalanina

**M**

MSH-RF=Melanostimuline Releasing Factor=factorul de eliberare a melanostimulinei
MSH-IF=Melanostimuline Inhibiting Factor=factorul de inhibare a melanostimulinei
MSH=Melanocyte-Stimulating Hormone=hormonul de stimulare a melanocitelor, melanostimulina
MIT=monoiodtirozina
Moderate-Responder=cu răspuns moderat
MAO=monoaminooxidaza
MB=metabolism bazal

**N**

No-Responder=fără răspuns

**O**

Over Suppression Syndrome=sindrom de suprainhibiţie



Scanned with OKEN Scanner

**P**

**PRL**=prolactina
**PRF**=Prolactin Releasing Factor=factorul de eliberare a prolactinei
**PIF**=Prolactin Inhibiting Factor=factorul de inhibare a prolactinei
**POA**=Pre Optic Area=aria preoptică
**PBI**=Proteine Bound Iodine=iod legat proteic
**PMSG**=Pregnant Mare Serum Gonadotrophine=gonadotrofine din serul de iapă gestantă
**PG**=prostaglandine
**POOL**=lac, cantitate totală
**PTH**=parthormon, hormonul paratiroidian
**PS**=fosfor sanguin (P)
**PU**=fosfor urinar

**R**

**RH**=Releasing Hormone=hormon de eliberare hipotalamic
**RF**=Releasing Factor=factor de eliberare hipotalamic
**RRS**=Release-Regulating System=sistemul de reglare a RF (factorilor de eliberare hipotalamici)
**RIA**=Radio Imuno Assay=radio-imuno-analiză
**Rebound**=recul, reluare
**RTP**=reabsorbția tubulară a fosforului

**S**

**SGS**=sindrom genito-suprarenal
**STH**=Somatotrophic Hormone=hormonul somatotrof, de creștere
**SRF**=Somatotrophine Releasing Factor=factorul de eliberare a hormonului somatotrof
**Sinapse-Like**=de tip sinaptic
**SRIF**=Somatotrophine Release Inhibiting Factor=factorul de inhibare a eliberării somatotrofinei, somatostatinul
**Stress**=agresiune, încordare
**SHBG**=Sex Hormone Binding Globuline=globulina de legare a hormonilor sexuali
**Spinnbarkeit**=filanță, vîscozitate

**T**

**TRH**=Thireotrophine Releasing Hormone=homonul de eliberare al tireotrofinei
**TSH**=Thyroid Stimulating Hormone TH=Thyreotrophic Hormone=hormonul de stimulare tiroidiană (tireostimulina, tireotrofina)
**Trigger**=declanșator
$T_3$=triiodtirozina
$T_4$=tetraiodtirozina (tiroxina)



Scanned with OKEN Scanner

TBG=Thyroxine Binding Globuline=globulina de legare a tiroxinei
TBPA=Thyroxine Binding Prealbumine=prealbumina de legare a tiroxinei
TEBG=Testosterone-Estrogen-Binding Globuline=globulina de legare a testosteronei și estrogenilor
T=testosterona
Turnover=transformare, degradare

U

UI=unități internaționale
URF=Uterus Relaxing Factor=factorul de relaxare a uterului

V

VMN=Ventro Median Nucleus=nucleul ventromedian

W

Withdrawal Bleeding=hemoragie de sustragere (de privațiune hormonală)

## BIBLIOGRAFIE

1. După Grigore Lungu: *Principiile tratamentului hormonal, Editura Litera*, București, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

# CUPRINS

*PREFAȚĂ* . . . . . 3
INTRODUCERE . . . . . 7

**Cap. 1.** CLIMACTERIUL (MENOPAUZA) — DEFINIȚIE. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, DEMOGRAFICE, SOCIALE . . . . . 9

**Cap. 2.** DETERMINISMUL NEURO-HORMONAL ȘI MODIFICĂRILE ENDOCRINE ÎN PERIOADA CLIMACTERICĂ A FEMEII . . . 17

2.1. Activitatea neuro-endocrină în perioada adultă a femeii. Gonadostatul . . . . . 17
2.2. Determinismul neuro-hormonal al menopauzei . . . . . 46
2.3. Endocrinologia perioadei climacterice a femeii . . . . . 49

**Cap. 3.** MODIFICĂRILE METABOLICE MAJORE ÎN PERIOADA CLIMACTERICĂ . . . . . 66

3.1. Metabolismul lipidic . . . . . 66
3.2. Metabolismul glucidic . . . . . 71
3.3. Metabolismul aminoacizilor și proteinelor . . . . . 71
3.4. Modificările metabolismului calciului și fosforului . . . . . 73

**Cap. 4.** MODIFICĂRILE MORFOFUNCȚIONALE ALE ORGANISMULUI ÎN CLIMACTERIU (DISTROFIA MENOPAUZALĂ) . . . . . 78

4.1. Modificările morfofuncționale extragenitale din perioada climacterică . . . . . 78
4.2. Modificările morfofuncționale ale aparatului genital . . . . 86
4.3. Imunitatea în menopauză . . . . . 90

**Cap. 5.** PRINCIPALELE MANIFESTĂRI CLINICE ALE CLIMACTERIULUI FEMININ . . . . . 95 95

5.1. Hemoragiile uterine (metroragiile) pre și post-menopauzale . 95
5.2. Tulburări neuro-vegetative . . . . . 98
5.3. Tulburările psihice . . . . . 101
5.4. Modificările trofice genitale . . . . . 102
5.5. Osteoporoza în climacteriu . . . . . 106
5.6. Alte manifestări clinice ale perioadei climacterice . . . . 109

**Cap. 6.** CLIMACTERIUL ȘI VIAȚA SEXUALĂ . . . . . 114

**Cap. 7.** INVESTIGAȚIA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ ÎN CLIMACTERIU 117

7.1. Examenul clinic . . . . . 117
7.2. Investigația paraclinică . . . . . 120

**Cap. 8.** DIAGNOSTICUL ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CLIMACTERIULUI FEMININ . . . . . 135



Scanned with OKEN Scanner

Cap. 9. ROLUL ESTROGENILOR ÎN MEDICINA PREVENTIVĂ — RISCUL ESTROGENOTERAPIEI . . . . . 139
9.1. Estrogenii și sistemul cardiovascular . . . . . 142
9.2. Estrogenii și tegumentele . . . . . 145
9.3. Estrogenii, cancerul endometrial și cancerul mamar . . . 148

Cap. 10. TRATAMENTUL SINDROMULUI CLIMACTERIC FEMININ . . 158
10.1. Tratamentul metroragiilor din premenopauză (perimenopauză) 171
10.2. Tratamentul tulburărilor neurovegetative . . . . . 172
10.3. Tratamentul tulburărilor psiho-nervoase . . . . . 173
10.4. Tratamentul osteoporozei . . . . . 173
10.5. Tratamentul modificărilor trofice genitale . . . . . 174
10.6. Tratamentul virilismului climacteric . . . . . 176
10.7. Tratamentul tulburărilor de sexualitate în menopauză . . 178

Cap. 11. MENOPAUZA CHIRURGICALĂ . . . . . 184
11.1. Schimbările endocrine după ovariectomie . . . . . 184
11.2. Simptomele menopauzei chirurgicale . . . . . 185
11.3. Tratamentul menopauzei chirurgicale . . . . . 185

Cap. 12. AFECȚIUNI ORGANICE CU INCIDENȚĂ CRESCUTĂ ȘI PARTICULARITĂȚI ÎN CLIMACTERIU . . . . . 187
12.1. Bolile cardio-vasculare . . . . . 187
12.2. Bolile endocrine . . . . . 203
12.3. Tulburările osteoarticulare (reumatismale) în climacteriu . . 210
12.4. Afecțiuni ale aparatului respirator . . . . . 216
12.5. Tulburările hepatice și colecistice . . . . . 218
12.6. Patologia tubului digestiv . . . . . 222
12.7. Patologia peritoneului . . . . . 223
12.8. Patologia renourinară . . . . . 225
12.9. Patologia sîngelui și sistemului reticulo-histiocitar . . . . 225
12.10. Tulburările neuropsihice . . . . . 226
12.11. Incontinența urinară de efort . . . . . 227
12.12. Prolapsul genital . . . . . 231
12.13. Patologia malignă în climacteriu . . . . . 235

Cap. 13. ASPECTE ALE CHIRURGIEI GINECOLOGICE LA FEMEILE ÎN POSTMENOPAUZĂ . . . . . 239

Cap. 14. CLIMACTERIUL MASCULIN. (ANDROPAUZA) . . . . . 242
14.1. Testiculul și glandele sexuale accesorii . . . . . 242
14.2. Climacteriul viril . . . . . 243

DICȚIONAR SUMAR DE TERMENI ȘI ABREVIAȚII CU UZ INTERNAȚIONAL ÎN ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICĂ . . . . 247

Scanned with OKEN Scanner

Redactor : VASILE PREDESCU
Tehnoredactor : MARILENA LUNGULESCU

Bun de tipar : 22.IV.1987
Coli de tipar : 16
CRAIOVA, 1987

Întreprinderea Poligrafică „Oltenia",
str. Mihai Viteazul nr. 4, Craiova
Comanda nr. 43